

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2011年3月17日(17.03.2011)

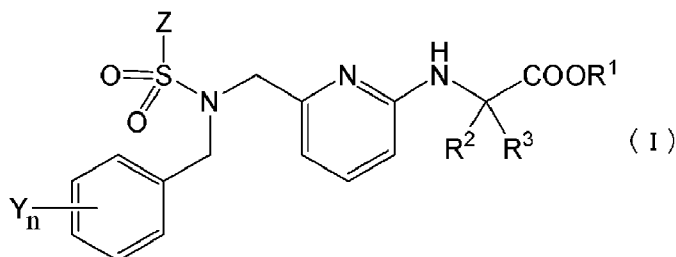
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2011/030865 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 213/74 (2006.01) A61P 11/08 (2006.01)
A61K 31/4433 (2006.01) A61P 11/16 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) A61P 19/08 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01) A61P 27/06 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/065650
- (22) 国際出願日: 2010年9月10日(10.09.2010)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2009-210791 2009年9月11日(11.09.2009) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 宇部興産株式会社 (UBE INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒7558633 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 9 6 Yamaguchi (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 岩村 亮 (IWAMURA, Ryo), 柴川 信彦 (SHIBAKAWA, Nobuhiko), 萩原 昌彦 (HAGIHARA, Masahiko), 岡成 栄治 (OKANARI, Eiji).
- (74) 代理人: 津国 肇 (TSUKUNI, Hajime); 〒1000013 東京都千代田区霞が関 3-7-1 霞が関東急ビル Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: SUBSTITUTED ZENZYL COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 置換ベンジル化合物



(57) Abstract: Provided are novel substituted benzyl compounds represented by general formula (I), which exhibit excellent bronchodilating effect that relies on potent EP2 agonist activity; or salts thereof.

(57) 要約: 強力な EP2 アゴニスト作用に基づく優れた気管支拡張作用を有する下記一般式 (I) で表される新規な置換ベンジル化合物の提供。一般式 (I) : で表される化合物又はその塩。



WO 2011/030865 A1

明 細 書

発明の名称：置換ベンジル化合物

技術分野

[0001] 本発明は、医薬として有用な新規置換ベンジル化合物又はその薬理上許容される塩に関する。より詳細には、本発明に係る置換ベンジル化合物は、EP2アゴニスト作用を有することから、例えば、喘息や慢性閉塞性肺疾患（以下、COPDと略す）などの呼吸器疾患に対する治療薬及び／又は予防薬として有用である。

背景技術

[0002] 喘息患者において、吸入投与されたプロスタグランジンE₂（以下、PGE₂と略す）が、即時型及び遅発型喘息反応を抑制することが報告されている（非特許文献1を参照）。また、PGE₂は、EP1、EP2、EP3及びEP4などの受容体に対してアゴニストとして作用することが知られており、この内、EP2受容体に対するアゴニスト作用が、気管支拡張作用に深く関与することが示唆されている（非特許文献2を参照）。

[0003] これまで、本発明の化合物に類似した構造のスルホンアミド化合物が、EP2アゴニスト作用を有することが知られている（特許文献1乃至4を参照）。中でも、特許文献2に実施例14eとして記載されている化合物は、EP2アゴニスト作用によってサイクリックアデノシンモノホスフェート（以下、cAMPと略す）濃度の上昇をもたらし、骨折の治癒を加速する作用を有することが報告されている（非特許文献3を参照）。しかしながら、これら特許文献1乃至4に記載の化合物が、EP2アゴニスト作用による気管支拡張作用を有することは具体的に記載されておらず、更に、上記何れの文献にも、本発明の化合物に係る、特定の置換基を有するフェニル基、並びに、ピリジルアミノ酢酸及びそのエステルを部分構造として有するスルホンアミド化合物についての具体的な開示はされていない。

先行技術文献

特許文献

- [0004] 特許文献1：WO98/28264号公報
特許文献2：WO99/19300号公報
特許文献3：WO2004/078169号公報
特許文献4：WO2008/015517号公報

非特許文献

- [0005] 非特許文献1：American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 159, 31 (1999)
非特許文献2：American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 284, L599 (2003)
非特許文献3：Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 100, 6736 (2003)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0006] 本発明者等は、呼吸器疾患の優れた治療薬若しくは予防薬の開発を目指して、種々のスルホンアミド化合物について鋭意研究を行った結果、特定の構造を有する新規な置換ベンジル化合物が、強力なEP2アゴニスト作用に基づく優れた気管支拡張作用を有し、更に、組織移行性、バイオアベイラビリティ（bioavailability；BA）、薬効発現の早さ、薬効の持続性、溶解性、物理的安定性、薬物相互作用、毒性等の点で優れた性質も併せ持つことから、特に、喘息やCOPDなどの呼吸器疾患の治療薬及び／又は予防薬（好ましくは、治療薬）として有用であることを見出し、本発明を完成した。

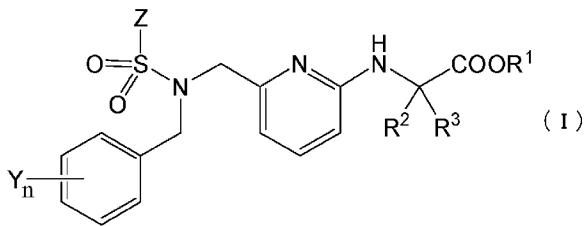
本発明は、強力なEP2アゴニスト作用に基づく優れた気管支拡張作用を

有し、特に、喘息やCOPDなどの呼吸器疾患の治療薬及び／又は予防薬（好ましくは、治療薬）として有用な新規な置換ベンジル化合物又はその薬理上許容される塩を提供する。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明における「置換ベンジル化合物」とは、下記一般式（I）で表される化合物を意味する。

[0008] [化1]



[式中、

R¹は、水素原子、又は、ハロゲン基で置換されていてもよいC₁–C₆アルキル基を示し、

R²及びR³は、各々独立して、水素原子又はC₁–C₆アルキル基を示し、

Yは、置換基群αから選択される同一又は異なる1乃至3の基で置換された、C₁–C₁₂アルキル基（但し、置換基としてハロゲン基、C₁–C₆アルキル基及びC₂–C₆アルケニル基は除き、また、1位の置換基としてアリール基、ヘテロアリール基及び複素環基は除く。）、C₂–C₆アルケニル基（但し、置換基としてC₁–C₆アルキル基は除き、また、1位の置換基としてアリール基、ヘテロアリール基及び複素環基は除く。）若しくはC₁–C₆アルコキシ基（但し、置換基としてハロゲン基を除く）、又は、置換基群αから選択される同一又は異なる1乃至3の基で置換されていてもよいC₂–C₆アルキニル基を示し、

nは、1乃至3の整数を示し、

nが、2又は3のときは、Yは互いに同一でも異なってもよく、

Zは、置換基群αから選択される同一又は異なる1乃至3の基で置換されていてもよい、C₁–C₆アルキル基、C₂–C₆アルケニル基、C₂–C₆アル

キニル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、 C_5-C_8 シクロアルケニル基、アリアル基、ヘテロアリアル基又は複素環基を示し、

置換基群 α に含まれる置換基は、ヒドロキシ基、オキソ基、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、ホルミル基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_7-C_{12} アラルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ- C_1-C_6 アルキル基、 C_7-C_{12} アラルキルオキシ基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、 C_3-C_8 シクロアルキル- C_1-C_6 アルキル基、 C_5-C_8 シクロアルケニル基、 C_2-C_6 アルカノイル基、 C_3-C_8 シクロアルキル- C_2-C_6 アルカノイル基、 C_2-C_6 アルカノイル- C_1-C_6 アルキル基、アリアルカルボニル基、ヘテロアリアルカルボニル基、カルボキシ基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、アリアルチオ基、ヘテロアリアルチオ基、 C_1-C_6 アルキルスルフィニル基、アリアルスルフィニル基、ヘテロアリアルスルフィニル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基、アリアルスルホニル基、ヘテロアリアルスルホニル基、アミノスルホニル基、 C_1-C_6 アルキルアミノスルホニル基、ジ- (C_1-C_6 アルキル) アミノスルホニル基 (2個のアルキル基が一緒になって4乃至8員環を形成してもよい)、アリアルアミノスルホニル基、ヘテロアリアルアミノスルホニル基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ- (C_1-C_6 アルキル) アミノ基 (2個のアルキル基が一緒になって4乃至8員環を形成してもよい)、トリ- (C_1-C_6 アルキル) アンモニウム基 (3個のアルキル基のなかの2つが一緒になって4乃至8員環を形成してもよい)、 C_2-C_6 アルケニルアミノ基、 C_2-C_6 アルキニルアミノ基、 C_3-C_8 シクロアルキルアミノ基、アリアルアミノ基、ヘテロアリアルアミノ基、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基、アリアルスルホニルアミノ基、ヘテロアリアルスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノスルホニルアミノ基、ジ- (C_1-C_6 アルキル) アミノスルホニルアミノ基 (2個のアルキル基が一緒になって4乃至8員環を形成してもよい)、アリアルアミノスルホニルアミノ基、ヘテロアリアルアミノスルホニルアミノ基、 C_2

—C₆アルカノイルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、ヘテロアリールカルボニルアミノ基、アミノカルボニルアミノ基、C₁—C₆アルキルアミノカルボニルアミノ基、ジ—(C₁—C₆アルキル)アミノカルボニルアミノ基（2個のアルキル基が一緒になって4乃至8員環を形成してもよい）、アリールアミノカルボニルアミノ基、ヘテロアリールアミノカルボニルアミノ基、C₁—C₆アルコキシカルボニルアミノ基、アリールオキシカルボニルアミノ基、ヘテロアリールオキシカルボニルアミノ基、カルバモイル基、C₁—C₆アルキルカルバモイル基、ジ—(C₁—C₆アルキル)カルバモイル基（2個のアルキル基が一緒になって4乃至8員環を形成してもよい）、アリールカルバモイル基、ヘテロアリールカルバモイル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基及び複素環基であり、

置換基群 α の置換基において、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基又は複素環基部分を含む場合には、更に置換基群 α から選択される同一又は異なる1乃至3の置換基で置換されていてもよい。]

で表される化合物又はその薬理上許容される塩。

発明の効果

[0009] 本発明の一般式（I）で表わされる置換ベンジル化合物又はその薬理上許容される塩は、強力なEP2アゴニスト作用に基づく優れた気管支拡張作用を示し、更に、組織移行性、バイオアベイラビリティ（bioavailability; BA）、薬効発現の早さ、薬効の持続性、溶解性、物理的安定性、薬物相互作用、毒性等の点で優れた性質も併せ持つことより、本発明により、呼吸器疾患（例えば、喘息、COPD、気管支炎、肺気腫、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、嚢胞性線維症、肺性高血圧症等）の治療薬及び／又は予防薬として優れた性質を有する新規な化合物を提供することができた。更に、本発明の一般式（1）で表される化合物は、EP2アゴニスト作用が有用と思われる疾患（例えば、骨疾患、胃潰瘍、高血圧、緑内障等）の治療薬及び／又は予防薬としても有用である。

発明を実施するための形態

[0010] 前記一般式 (I) で示される化合物において、各置換基の示す「 C_1-C_6 アルキル基」や、各置換基における「 C_1-C_6 アルキル基」部分は、いずれも同一の意義を有する「 C_1-C_6 アルキル基」を意味し、そのような「 C_1-C_6 アルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1-エチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基又は1, 2, 2-トリメチルプロピル基等の直鎖若しくは分岐状の C_1-C_6 アルキル基が挙げられ、好ましくは、 C_1-C_4 アルキル基であり、更に好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基又は*tert*-ブチル基であり、特に好ましくは、メチル基又はエチル基である。

[0011] Yの示す「 C_1-C_{12} アルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、ヘプチル基、1-メチルヘキ

シル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、1-エチルペンチル基、2-エチルペンチル基、3-エチルペンチル基、1,2-ジメチルペンチル基、1,3-ジメチルペンチル基、1,4-ジメチルペンチル基、2,3-ジメチルペンチル基、2,4-ジメチルペンチル基、3,4-ジメチルペンチル基、1,1-ジメチルペンチル基、2,2-ジメチルペンチル基、3,3-ジメチルペンチル基、4,4-ジメチルペンチル基、1-メチル-2-エチルブチル基、オクチル基、1-メチルヘプチル基、2-メチルヘプチル基、3-メチルヘプチル基、4-メチルヘプチル基、5-メチルヘプチル基、6-メチルヘプチル基、1-エチルヘキシル基、2-エチルヘキシル基、3-エチルヘキシル基、4-エチルヘキシル基、1,1-ジメチルヘキシル基、2,2-ジメチルヘキシル基、3,3-ジメチルヘキシル基、4,4-ジメチルヘキシル基、5,5-ジメチルヘキシル基、1-プロピルペンチル基、2-プロピルペンチル基、ノニル基、1-メチルオクチル基、2-メチルオクチル基、3-メチルオクチル基、4-メチルオクチル基、5-メチルオクチル基、6-メチルオクチル基、7-メチルオクチル基、1-エチルヘプチル基、2-エチルヘプチル基、3-エチルヘプチル基、4-エチルヘプチル基、5-エチルヘプチル基、1,1-ジメチルヘプチル基、2,2-ジメチルヘプチル基、3,3-ジメチルヘプチル基、4,4-ジメチルヘプチル基、5,5-ジメチルヘプチル基、1-プロピルヘキシル基、2-プロピルヘキシル基、3-プロピルヘキシル基、2,2,4,4-テトラメチルペンチル基、デシル基、1-メチルノニル基、2-メチルノニル基、3-メチルノニル基、4-メチルノニル基、5-メチルノニル基、6-メチルノニル基、7-メチルノニル基、8-メチルノニル基、1,1-ジメチルオクチル基、2,2-ジメチルオクチル基、3,3-ジメチルオクチル基、4,4-ジメチルオクチル基、5,5-ジメチルオクチル基、6,6-ジメチルオクチル基、1-エチルオクチル基、2-エチルオクチル基、3-エチルオクチル基、4-エチルオクチル基、5-エチルオクチル基、6-エチルオクチル基、1-プロピルヘ

ブチル基、2-プロピルヘプチル基、3-プロピルヘプチル基、4-プロピルヘプチル基、ウンデシル基、1-メチルデシル基、2-メチルデシル基、3-メチルデシル基、4-メチルデシル基、5-メチルデシル基、6-メチルデシル基、7-メチルデシル基、8-メチルデシル基、9-メチルデシル基、1, 1-ジメチルノニル基、2, 2-ジメチルノニル基、3, 3-ジメチルノニル基、4, 4-ジメチルノニル基、5, 5-ジメチルノニル基、6, 6-ジメチルノニル基、7, 7-ジメチルノニル基、8, 8-ジメチルノニル基、1-エチルノニル基、2-エチルノニル基、3-エチルノニル基、4-エチルノニル基、5-エチルノニル基、6-エチルノニル基、7-エチルノニル基、1-プロピルオクチル基、2-プロピルオクチル基、3-プロピルオクチル基、4-プロピルオクチル基、5-プロピルオクチル基、ドデシル基、1-メチルウンデシル基、2-メチルウンデシル基、3-メチルウンデシル基、4-メチルウンデシル基、5-メチルウンデシル基、6-メチルウンデシル基、7-メチルウンデシル基、8-メチルウンデシル基、9-メチルウンデシル基、10-メチルウンデシル基、1, 1-ジメチルデシル基、2, 2-ジメチルデシル基、3, 3-ジメチルデシル基、4, 4-ジメチルデシル基、5, 5-ジメチルデシル基、6, 6-ジメチルデシル基、7, 7-ジメチルデシル基、8, 8-ジメチルデシル基、9, 9-ジメチルデシル基、1-エチルデシル基、2-エチルデシル基、3-エチルデシル基、4-エチルデシル基、5-エチルデシル基、6-エチルデシル基、7-エチルデシル基、8-エチルデシル基、1-プロピルノニル基、2-プロピルノニル基、3-プロピルノニル基、4-プロピルノニル基、5-プロピルノニル基又は6-プロピルノニル基等の直鎖若しくは分岐状のC₁-C₁₂アルキル基が挙げられ、好ましくは、C₁-C₉アルキル基であり、更に好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基又は2, 2, 4, 4-テトラメチルペンチル基であり、特に好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル

基又は2, 2, 4, 4-テトラメチルペンチル基である。

[0012] 各置換基の示す「C₂-C₆アルケニル基」は、いずれも同一の意義を有する「C₂-C₆アルケニル基」を意味し、そのような「C₂-C₆アルケニル基」としては、例えば、ビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、1-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-エチルビニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-メチル-1-ブテニル基、2-メチル-1-ブテニル基、3-メチル-1-ブテニル基、1-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、1-メチル-3-ブテニル基、2-メチル-3-ブテニル基、3-メチル-3-ブテニル基、1-エチル-1-プロペニル基、1-エチル-2-プロペニル基、1, 1-ジメチル-2-プロペニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、1-メチル-1-ペンテニル基、2-メチル-1-ペンテニル基、3-メチル-1-ペンテニル基、4-メチル-1-ペンテニル基、1-メチル-2-ペンテニル基、2-メチル-2-ペンテニル基、3-メチル-2-ペンテニル基、4-メチル-2-ペンテニル基、1-メチル-3-ペンテニル基、2-メチル-3-ペンテニル基、3-メチル-3-ペンテニル基、4-メチル-3-ペンテニル基、1-メチル-4-ペンテニル基、2-メチル-4-ペンテニル基、3-メチル-4-ペンテニル基、4-メチル-4-ペンテニル基、1-エチル-1-ブテニル基、2-エチル-1-ブテニル基、1-エチル-2-ブテニル基、2-エチル-2-ブテニル基、1-エチル-3-ブテニル基、2-エチル-3-ブテニル基、1, 1-ジメチル-2-ブテニル基又は1, 1-ジメチル-3-ブテニル基等の直鎖若しくは分枝状のC₂-C₆アルケニル基が挙げられ、好ましくは、C₃-C₅アルケニル基であり、更に好ましくは、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-

ブテニル基又は2-メチル-1-プロペニル基であり、特に好ましくは、1-プロペニル基、1-ブテニル基又は2-メチル-1-プロペニル基である。

[0013] 各置換基の示す「 C_2-C_6 アルキニル基」は、いずれも同一の意義を有する「 C_2-C_6 アルキニル基」を意味し、そのような「 C_2-C_6 アルキニル基」としては、例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-メチル-2-プロピニル基、1-ペンチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、4-ペンチニル基、3-メチル-1-ブチニル基、1-メチル-2-ブチニル基、1-メチル-3-ブチニル基、2-メチル-3-ブチニル基、1-エチル-2-プロピニル基、1-ヘキシニル基、2-ヘキシニル基、3-ヘキシニル基、4-ヘキシニル基、5-ヘキシニル基、3-メチル-1-ペンチニル基、4-メチル-1-ペンチニル基、1-メチル-2-ペンチニル基、4-メチル-2-ペンチニル基、1-メチル-3-ペンチニル基、2-メチル-3-ペンチニル基、1-メチル-4-ペンチニル基、2-メチル-4-ペンチニル基、3-メチル-4-ペンチニル基、3, 3-ジメチル-1-ブチニル基、1, 1-ジメチル-2-ブチニル基、1-エチル-2-ブチニル基、1, 1-ジメチル-3-ブチニル基、1, 2-ジメチル-3-ブチニル基、2, 2-ジメチル-3-ブチニル基、1-エチル-3-ブチニル基、2-エチル-3-ブチニル基、1-プロピル-2-プロピニル基、1-イソプロピル-2-プロピニル基又は1-エチル-1-メチル-2-プロピニル基等の直鎖若しくは分枝状の C_2-C_6 アルキニル基が挙げられ、好ましくは、 C_3-C_5 アルキニル基であり、更に好ましくは、2-プロピニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基又は4-ペンチニル基であり、特に好ましくは、2-プロピニル基又は2-ブチニル基である。

[0014] 各置換基の示す「 C_3-C_8 シクロアルキル基」や、各置換基における「 C_3-C_8 シクロアルキル基」部分は、いずれも同一の意義を有する「 C_3-C_8 シ

クロアルキル基」を意味し、そのような「C₃-C₈シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基又はシクロオクチル基等のC₃-C₈シクロアルキル基が挙げられ、好ましくは、C₃-C₆シクロアルキル基であり、更に好ましくは、シクロプロピル基、シクロブチル基又はシクロヘキシル基であり、特に好ましくは、シクロプロピル基又はシクロヘキシル基である。

[0015] 各置換基の示す「C₅-C₈シクロアルケニル基」は、いずれも同一の意義を有する「C₅-C₈シクロアルケニル基」を意味し、そのような「C₅-C₈シクロアルケニル基」としては、例えば、シクロペンテニル基、シクロペンテン-3-イル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキセン-3-イル基、シクロヘキセン-4-イル基、シクロヘプテニル基、シクロヘプテン-3-イル基、シクロヘプテン-4-イル基、シクロヘプテン-5-イル基、シクロオクテニル基、シクロオクテン-3-イル基、シクロオクテン-4-イル基又はシクロオクテン-5-イル基等のC₅-C₈シクロアルケニル基が挙げられ、好ましくは、C₅-C₆シクロアルケニル基であり、更に好ましくは、シクロペンテニル基、シクロペンテン-3-イル基又はシクロヘキセニル基であり、特に好ましくは、シクロペンテニル基又はシクロヘキセニル基である。

[0016] 各置換基の示す「C₁-C₆アルコキシ基」や、各置換基における「C₁-C₆アルコキシ基」部分は、いずれも同一の意義を有する「C₁-C₆アルコキシ基」を意味し、そのような「C₁-C₆アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1-エチルプロポキシ基、1,2-ジメチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、4-メチルペンチルオキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブ

トキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、1-エチル-1-メチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基又は1, 2, 2-トリメチルプロポキシ基等の直鎖若しくは分岐状のC₁-C₆アルコキシ基が挙げられ、好ましくは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基又はヘキシルオキシ基であり、更に好ましくは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基又はヘキシルオキシ基であり、特に好ましくは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基又はヘキシルオキシ基である。

[0017] 置換基群 α における「C₂-C₆アルカノイル基」や「C₂-C₆アルカノイル基」部分は、いずれも同一の意義を有する「C₂-C₆アルカノイル基」を意味し、そのような「C₂-C₆アルカノイル基」としては、例えば、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、2-メチルプロパノイル基、ペンタノイル基、2-メチルブタノイル基、3-メチルブタノイル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、2-メチルペンタノイル基、3-メチルペンタノイル基、4-メチルペンタノイル基、2-エチルブタノイル基、2, 2-ジメチルブタノイル基、2, 3-ジメチルブタノイル基又は3, 3-ジメチルブタノイル基等の直鎖若しくは分岐状のC₂-C₆アルカノイル基が挙げられ、好ましくは、C₂-C₄アルカノイル基であり、更に好ましくは、アセチル基、プロパノイル基又はブタノイル基であり、特に好ましくは、アセチル基又はプロパノイル基である。

[0018] 置換基群 α における「C₇-C₁₂アラルキル基」としては、例えば、ベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、3-フェニルプロピル基、フェニルブチル

基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、ナフタレン-1-イルメチル基、ナフタレン-2-イルメチル基、1-(ナフタレン-1-イル)エチル基、2-(ナフタレン-1-イル)エチル基、1-(ナフタレン-2-イル)エチル基又は2-(ナフタレン-2-イル)エチル基等が挙げられ、好ましくは、ベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基又は1-メチル-2-フェニルエチル基であり、更に好ましくは、ベンジル基、1-フェニルエチル基又は2-フェニルエチル基であり、特に好ましくは、ベンジル基又は2-フェニルエチル基である。

[0019] 置換基群 α における「C₇-C₁₂アラルキルオキシ基」としては、例えば、ベンジロキシ基、1-フェニルエチロキシ基、2-フェニルエチロキシ基、1-フェニルプロピロキシ基、2-フェニルプロピロキシ基、3-フェニルプロピロキシ基、フェニルブチロキシ基、フェニルペンチロキシ基、フェニルヘキシロキシ基、ナフタレン-1-イルメチロキシ基、ナフタレン-2-イルメチロキシ基、1-(ナフタレン-1-イル)エチロキシ基、2-(ナフタレン-1-イル)エチロキシ基、1-(ナフタレン-2-イル)エチロキシ基又は2-(ナフタレン-2-イル)エチロキシ基等が挙げられ、好ましくは、ベンジロキシ基、1-フェニルエチロキシ基、2-フェニルエチロキシ基又は1-メチル-2-フェニルエチロキシ基であり、更に好ましくは、ベンジロキシ基、1-フェニルエチロキシ基又は2-フェニルエチロキシ基であり、特に好ましくは、ベンジロキシ基又は2-フェニルエチロキシ基である。

[0020] 各置換基の示す「アリール基」や、各置換基における「アリール基」部分は、いずれも同一の意義を有する「アリール基」を意味し、そのような「アリール基」としては、例えば、フェニル基若しくはナフチル基等が挙げられ、好ましくは、フェニル基である。

[0021] 各置換基の示す「ヘテロアリール基」や、各置換基における「ヘテロアリール基」部分は、いずれも同一の意義を有する「ヘテロアリール基」を意味し、そのような「ヘテロアリール基」としては、例えば、ピロリル基、フリ

ル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、イソインドリル基、インドリル基、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、イソキノリル基又はキノリル基等が挙げられ、好ましくは、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基又はキノリル基であり、更に好ましくは、チエニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ベンゾフリル基又はベンゾチエニル基であり、特に好ましくは、チエニル基又はピリジル基である。

[0022] 各置換基の示す「複素環基」は、いずれも同一の意義を有する「複素環基」を意味し、そのような「複素環基」とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子よりなる群から選択される、1乃至4個のヘテロ原子（複数の場合、各々独立して）を環の構成元素に含んだ、部分不飽和又は完全飽和の単環式基又は2環式基を意味し、部分不飽和の複素環基としては、例えば、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾリル基、4, 5-ジヒドロオキサゾリル基、4, 5-ジヒドロチアゾリル基、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジニル基、5, 6-ジヒドロ-4H-1, 3-オキサジニル基又は5, 6-ジヒドロ-4H-1, 3-チアジニル基等が挙げられ、完全飽和の複素環基としては、例えば、ピロリジニル基、テトラヒドロフリル基、1, 3-ジオキサニル基、ピペリジニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、モリホリニル基、チオモルホリニル基、1, 3-ジオキサニル基又は1, 4-ジオキサニル基等が挙げられる。各置換基の示す「複素環基」としては、好ましくは、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾリル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、モリホリニル基又はチオモルホリニル基であり、更に好ましくは、ピロリジニル基、ピペリジニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基又はモリホリニル基であり、特に好ましくは、ピロリジニル基、テトラヒドロピラニル

基又はピペリジニル基である。

[0023] 各置換基の示す「ハロゲノ基」は、いずれも同一の意義を有する「ハロゲノ基」を意味し、そのような「ハロゲノ基」としては、例えば、フルオロ基、クロロ基、ブロモ基又はヨード基が挙げられ、好ましくは、フルオロ基、クロロ基又はブロモ基である。

[0024] n は、1乃至3の整数を示し、
 n が、2又は3のときは、 Y は互いに同一でも異なっても良い。

[0025] Y の示す、置換基群 α から選択される同一又は異なる1乃至3の基で置換された、 C_1-C_{12} アルキル基（但し、置換基としてハロゲノ基、 C_1-C_6 アルキル基及び C_2-C_6 アルケニル基は除き、また、1位の置換基としてアリール基、ヘテロアリール基及び複素環基は除く。）、 C_2-C_6 アルケニル基（但し、置換基として C_1-C_6 アルキル基は除き、また、1位の置換基としてアリール基、ヘテロアリール基及び複素環基は除く。）、 C_1-C_6 アルコキシ基（但し、置換基としてハロゲノ基を除く）、及び、置換基群 α から選択される同一又は異なる1乃至3の基で置換されていてもよい C_2-C_6 アルキニル基、並びに、 Z の示す、置換基群 α から選択される同一又は異なる1乃至3の基で置換されていてもよい、 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、 C_5-C_8 シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基及び複素環基における置換基の数は、好ましくは、1乃至2である。

[0026] R^1 としては、好ましくは、水素原子又は C_1-C_4 アルキル基であり、更に好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基又はtert-ブチル基であり、特に好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基又はイソプロピル基である。

[0027] R^2 としては、好ましくは、水素原子又は C_1-C_4 アルキル基であり、更に好ましくは、水素原子又はメチル基であり、特に好ましくは、水素原子である。

[0028] R^3 としては、好ましくは、水素原子又は C_1-C_4 アルキル基であり、更に

好ましくは、水素原子又はメチル基であり、特に好ましくは、水素原子である。

[0029] Yとしては、好ましくは、ヒドロキシ基、 C_7-C_{12} アラルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_7-C_{12} アラルキルオキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_2-C_4 アルカノイル基、アリールカルボニル基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル基、 C_1-C_4 アルキルスルホニル基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ- (C_1-C_4 アルキル) アミノ基、トリ- (C_1-C_4 アルキル) アンモニウム基、 C_2-C_4 アルカノイルアミノ基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニルアミノ基、メトキシ基で置換されていてもよいアリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換された C_1-C_9 アルキル基（但し、1位の置換基としてメトキシ基で置換されていてもよいアリール基、ヘテロアリール基及び完全飽和の複素環基は除く）、又は、 C_7-C_{12} アラルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_7-C_{12} アラルキルオキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_2-C_4 アルカノイル基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル基、 C_1-C_4 アルキルスルホニル基、アリール基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換された C_3-C_5 アルケニル基（但し、1位の置換基としてアリール基及び完全飽和の複素環基は除く）若しくは C_1-C_4 アルコキシ基、或いは、 C_7-C_{12} アラルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_7-C_{12} アラルキルオキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_2-C_4 アルカノイル基、アリール基、ヘテロアリール基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されていてもよい C_3-C_5 アルキニル基であり、更に好ましくは、ヒドロキシ基、ベンジル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ベンジルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基、シクロプロピル基、シクロヘキシル基、アセチル基、プロパノイル基、ベンゾイル基、メトキシカルボニル基、メチルチオ基

、メチルスルフィニル基、メチルスルホニル基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、トリメチルアンモニウム基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、メトキシ基で置換されていてもよいフェニル基、チエニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、テトラヒドロピラニル基及びピペリジニル基からなる群より選択される基で置換されたC₁-C₉アルキル基（但し、1位の置換基としてメトキシ基で置換されていてもよいフェニル基、チエニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、テトラヒドロピラニル基及びピペリジニル基は除く）、又は、ベンジル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ベンジルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基、シクロプロピル基、シクロヘキシル基、フェニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロピラニル基及びピペリジニル基からなる群より選択される基で置換されたC₃-C₅アルケニル基（但し、1位の置換基としてフェニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロピラニル基及びピペリジニル基は除く）若しくはC₁-C₄アルコキシ基、或いは、ベンジル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ベンジルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基、シクロプロピル基、シクロヘキシル基、フェニル基、チエニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、テトラヒドロピラニル基及びピペリジニル基からなる群より選択される基で置換されていてもよいC₃-C₅アルキニル基であり、更により好ましくは、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシ-2, 2, 4, 4-テトラメチルペンタン-3-イル基、1, 1-ジメチル-3-フェニルプロピル基、2-メトキシ-1, 1-ジメチルエチル基、2-エトキシ-1, 1-ジメチルエチル基、1, 1-ジメチル-2-プロポキシエチル基、2-ブトキシ-1, 1-ジメチルエチル基、1, 1-ジメチル-2-ペンチルオキシエチル基、2-ヘキシルオキシ-1, 1-ジメチルエチル基、2-ベンジルオキシ-1, 1-ジメチルエチル基、2-(1-フェニルエチルオキシ)-1, 1-ジメチルエチル基

、2-(2-フェニルエチルオキシ)-1, 1-ジメチルエチル基、1-シクロプロピルエチル基、2-シクロプロピルエチル基、1-シクロヘキシルエチル基、2-シクロヘキシルエチル基、3-シクロヘキシルプロピル基、4-シクロヘキシルブチル基、(トリメチルアンモニオ)メチル基、(トリエチルアンモニオ)メチル基、1-(4-メトキシベンジル)-1-メチルエチル基、1-(3-メトキシベンジル)-1-メチルエチル基、1-(2-メトキシベンジル)-1-メチルエチル基、フェノキシメチル基、3-フェノキシプロピル基、ベンジルオキシメチル基、2-ベンジルオキシエチル基、1, 1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル基、3-シクロプロピル-1-プロペニル基、3-シクロヘキシル-1-プロペニル基、4-シクロプロピル-1-ブテニル基、4-シクロヘキシル-1-ブテニル基、3-フェニル-1-プロペニル基、ベンジルオキシ基、2-フェネトキシ基、2-メトキシエトキシ基、2-フェノキシエトキシ基、2-プロピニル基、3-フェニル-2-プロピニル基又は2-ブチニル基であり、特に好ましくは、ヒドロキシメチル基、3-ヒドロキシ-2, 2, 4, 4-テトラメチルペンタン-3-イル基、1, 1-ジメチル-3-フェニルプロピル基、2-メトキシ-1, 1-ジメチルエチル基、2-エトキシ-1, 1-ジメチルエチル基、2-ブトキシ-1, 1-ジメチルエチル基、1, 1-ジメチル-2-ペンチルオキシエチル基、2-ヘキシルオキシ-1, 1-ジメチルエチル基、2-ベンジルオキシ-1, 1-ジメチルエチル基、1-シクロヘキシルエチル基、(トリメチルアンモニオ)メチル基、1-(4-メトキシベンジル)-1-メチルエチル基、1-(2-メトキシベンジル)-1-メチルエチル基、フェノキシメチル基、3-フェノキシプロピル基又は1, 1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル基である。

[0030] Zとしては、好ましくは、ハロゲン基、 C_7-C_{12} アラルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_7-C_{12} アラルキルオキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_5-C_6 シクロアルケニル基、アリアルカルボニル基、 C_1-C_4 アルキルア

ミノ基、ジ- (C_1-C_4 アルキル) アミノ基、アリールアミノ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されていてもよい C_1-C_4 アルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_5-C_6 シクロアルケニル基、 C_3-C_5 アルケニル基、 C_3-C_5 アルキニル基、完全飽和の複素環基、或いは、ハロゲノ基、シアノ基、ニトロ基、ホルミル基、 C_1-C_4 アルキル基、ハロゲノ C_1-C_4 アルキル基、 C_7-C_{12} アラルキル基、 C_7-C_{12} アラルキルオキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ- (C_1-C_4 アルキル) アミノ基、アリールアミノ基、 C_2-C_4 アルカノイルアミノ基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニルアミノ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル基又はヘテロアリール基であり、更に好ましくは、フルオロ基、クロロ基、ベンジル基、メトキシ基、ベンジルオキシ基、シクロプロピル基、シクロペンテニル基、ベンゾイル基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アニリノ基、フェニル基、チエニル基、ピリジル基、フェノキシ基、ピロリジニル基及びピペリジニル基からなる群より選択される基で置換されていてもよい C_1-C_4 アルキル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンテニル基、或いは、フルオロ基、クロロ基、シアノ基、ニトロ基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、シクロプロピル基、メトキシ基、メトキシカルボニル基、メチルチオ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アニリノ基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基及びピペリジニル基からなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル基、チエニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基又はピリジル基であり、更に好ましくは、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、2-フェニルエチル基、シクロプロピル基、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フル

オロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-シアノフェニル基、4-シクロプロピルフェニル基、4-メトキシフェニル基、チオフェン-2-イル基、チオフェン-3-イル基、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基又はピリジン4-イル基であり、特に好ましくは、フェニル基、4-フルオロフェニル基、ピリジン-2-イル基又はピリジン-3-イル基である。

[0031] 本発明の一般式（I）で表わされる化合物に光学異性体、幾何異性体又は回転異性体が存在する場合、それらの異性体も本発明の範囲に含まれ、また、プロトン互変異性が存在する場合には、それらの互変異性体も本発明の範囲に含まれる。

[0032] 本発明の一般式（I）で表わされる化合物は、酸で処理することにより、容易に薬理上許容される酸付加塩に変換される。そのような塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩若しくはリン酸塩等の無機酸塩；又は酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、安息香酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンサルホン酸塩、エタンサルホン酸塩、トリフルオロメタンサルホン酸塩、ベンゼンサルホン酸塩、p-トルエンサルホン酸塩、グルタミン酸塩若しくはアスパラギン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

[0033] 本発明の一般式（I）で表わされる化合物は、R¹が水素原子である場合、塩基で処理することにより、容易に薬理上許容される塩基性塩に変換される。そのような塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩若しくはマグネシウム塩等の金属塩；アンモニウム塩等の無機塩；又はトリエチルアミン塩若しくはグアニジン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。

[0034] 更に、本発明の一般式（I）で表わされる化合物又はその薬理上許容される塩は、水和物若しくは溶媒和物として存在することができ、それらも本発明に包含される。

[0035] 本発明の一般式（I）で表される化合物において、好ましくは、
(1) R¹が、水素原子又はC₁-C₄アルキル基である化合物、

(2) R¹が、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基又はtert-ブチル基である化合物

(3) R¹が水素原子、メチル基、エチル基又はイソプロピル基である化合物

、

(4) R²及びR³が、各々独立して、水素原子又はC₁-C₄アルキル基である化合物、

(5) R²及びR³が、各々独立して、水素原子又はメチル基である化合物、

(6) R²及びR³が、ともに水素原子である化合物、

(7) Yが、ヒドロキシ基、C₇-C₁₂アラルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、C₇-C₁₂アラルキルオキシ基、C₃-C₆シクロアルキル基、C₂-C₄アルカノイル基、アリールカルボニル基、C₁-C₄アルコキシカルボニル基、C₁-C₄アルキルチオ基、C₁-C₄アルキルスルフィニル基、C₁-C₄アルキルスルホニル基、C₁-C₄アルキルアミノ基、ジ- (C₁-C₄アルキル) アミノ基、トリ- (C₁-C₄アルキル) アンモニウム基、C₂-C₄アルカノイルアミノ基、C₁-C₄アルコキシカルボニルアミノ基、メトキシ基で置換されていてもよいアリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されたC₁-C₉アルキル基（但し、1位の置換基としてメトキシ基で置換されていてもよいアリール基、ヘテロアリール基及び完全飽和の複素環基は除く）、又は、C₇-C₁₂アラルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、C₇-C₁₂アラルキルオキシ基、C₃-C₆シクロアルキル基、C₂-C₄アルカノイル基、C₁-C₄アルコキシカルボニル基、C₁-C₄アルキルチオ基、C₁-C₄アルキルスルフィニル基、C₁-C₄アルキルスルホニル基、アリール基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されたC₃-C₅アルケニル基（但し、1位の置換基としてアリール基及び完全飽和の複素環基は除く）若しくはC₁-C₄アルコキシ基、或いは、C₇-C₁₂アラルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、C₇-C₁₂アラルキルオキシ基、C₃-C₆シクロアルキル基、C₂-C₄アルカノイル基、アリール基、ヘテロアリール基及び完全飽和の複素環基からなる群より

選択される基で置換されていてもよい C_3-C_5 アルキニル基である化合物、

(8) Yが、ヒドロキシ基、ベンジル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ベンジルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基、シクロプロピル基、シクロヘキシル基、アセチル基、プロパノイル基、ベンゾイル基、メトキシカルボニル基、メチルチオ基、メチルスルフィニル基、メチルスルホニル基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、トリメチルアンモニウム基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、メトキシ基で置換されていてもよいフェニル基、チエニル基、ピリジル基、フェノキシ基、ピロリジニル基、テトラヒドロピラニル基及びピペリジニル基からなる群より選択される基で置換された C_1-C_9 アルキル基（但し、1位の置換基としてメトキシ基で置換されていてもよいフェニル基、チエニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、テトラヒドロピラニル基及びピペリジニル基は除く）、又は、ベンジル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ベンジルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基、シクロプロピル基、シクロヘキシル基、フェニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロピラニル基及びピペリジニル基からなる群より選択される基で置換された C_3-C_5 アルケニル基（但し、1位の置換基としてフェニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロピラニル基及びピペリジニル基は除く）若しくは C_1-C_4 アルコキシ基、或いは、ベンジル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ベンジルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基、シクロプロピル基、シクロヘキシル基、フェニル基、チエニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、テトラヒドロピラニル基及びピペリジニル基からなる群より選択される基で置換されていてもよい C_3-C_5 アルキニル基である化合物、

(9) Yが、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシ-

2, 2, 4, 4-テトラメチルペンタン-3-イル基、1, 1-ジメチル-3-フェニルプロピル基、2-メトキシ-1, 1-ジメチルエチル基、2-エトキシ-1, 1-ジメチルエチル基、1, 1-ジメチル-2-プロポキシエチル基、2-ブトキシ-1, 1-ジメチルエチル基、1, 1-ジメチル-2-ペンチルオキシエチル基、2-ヘキシルオキシ-1, 1-ジメチルエチル基、2-ベンジルオキシ-1, 1-ジメチルエチル基、2-(1-フェニルエチルオキシ)-1, 1-ジメチルエチル基、2-(2-フェニルエチルオキシ)-1, 1-ジメチルエチル基、1-シクロプロピルエチル基、2-シクロプロピルエチル基、1-シクロヘキシルエチル基、2-シクロヘキシルエチル基、3-シクロヘキシルプロピル基、4-シクロヘキシルブチル基、(トリメチルアンモニオ)メチル基、(トリエチルアンモニオ)メチル基、1-(4-メトキシベンジル)-1-メチルエチル基、1-(3-メトキシベンジル)-1-メチルエチル基、1-(2-メトキシベンジル)-1-メチルエチル基、フェノキシメチル基、3-フェノキシプロピル基、ベンジルオキシメチル基、2-ベンジルオキシエチル基、1, 1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル基、3-シクロプロピル-1-プロペニル基、3-シクロヘキシル-1-プロペニル基、4-シクロプロピル-1-ブテニル基、4-シクロヘキシル-1-ブテニル基、3-フェニル-1-プロペニル基、ベンジルオキシ基、2-フェネトキシ基、2-メトキシエトキシ基、2-フェノキシエトキシ基、2-プロピニル基、3-フェニル-2-プロピニル基又は2-ブチニル基である化合物、

(10) Yが、ヒドロキシメチル基、3-ヒドロキシ-2, 2, 4, 4-テトラメチルペンタン-3-イル基、1, 1-ジメチル-3-フェニルプロピル基、2-メトキシ-1, 1-ジメチルエチル基、2-エトキシ-1, 1-ジメチルエチル基、2-ブトキシ-1, 1-ジメチルエチル基、1, 1-ジメチル-2-ペンチルオキシエチル基、2-ヘキシルオキシ-1, 1-ジメチルエチル基、2-ベンジルオキシ-1, 1-ジメチルエチル基、1-シクロヘキシルエチル基、(トリメチルアンモニオ)メチル基、1-(4-メト

キシベンジル) - 1 - メチルエチル基、1 - (2 - メトキシベンジル) - 1 -
メチルエチル基、フェノキシメチル基、3 - フェノキシプロピル基又は1
, 1 - ジメチル - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチル基
である化合物、

(11) Zが、ハロゲノ基、 $C_7 - C_{12}$ アラルキル基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基
、 $C_7 - C_{12}$ アラルキルオキシ基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル基、 $C_5 - C_6$ シ
クロアルケニル基、アリアルカルボニル基、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ基、ジ
ー ($C_1 - C_4$ アルキル) アミノ基、アリアルアミノ基、アリアル基、ヘテロ
アリアル基、アリアルオキシ基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択
される基で置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル基、 $C_3 - C_6$ シクロアル
キル基、 $C_5 - C_6$ シクロアルケニル基、 $C_3 - C_5$ アルケニル基、 $C_3 - C_5$ ア
ルキニル基、完全飽和の複素環基、或いは、ハロゲノ基、シアノ基、ニトロ
基、ホルミル基、 $C_1 - C_4$ アルキル基、ハロゲノ $C_1 - C_4$ アルキル基、 $C_7 -$
 C_{12} アラルキル基、 $C_7 - C_{12}$ アラルキルオキシ基、 $C_3 - C_6$ シクロアルキ
ル基、 $C_1 - C_4$ アルコキシ基、 $C_1 - C_4$ アルコキシカルボニル基、 $C_1 - C_4$
アルキルチオ基、 $C_1 - C_4$ アルキルアミノ基、ジ - ($C_1 - C_4$ アルキル) ア
ミノ基、アリアルアミノ基、 $C_2 - C_4$ アルカノイルアミノ基、 $C_1 - C_4$ アル
コキシカルボニルアミノ基、アリアル基、ヘテロアリアル基、アリアルオキ
シ基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されてい
てもよいフェニル基又はヘテロアリアル基である化合物、

(12) Zが、フルオロ基、クロロ基、ベンジル基、メトキシ基、ベンジル
オキシ基、シクロプロピル基、シクロペンテニル基、ベンゾイル基、メチル
アミノ基、ジメチルアミノ基、アニリノ基、フェニル基、チエニル基、ピリ
ジル基、フェノキシ基、ピロリジニル基及びピペリジニル基からなる群より
選択される基で置換されていてもよい $C_1 - C_4$ アルキル基、2 - プロピニル
基、2 - ブチニル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンテ
ニル基、或いは、フルオロ基、クロロ基、シアノ基、ニトロ基、メチル基、エ
チル基、トリフルオロメチル基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、シクロ

ロピル基、メトキシ基、メトキシカルボニル基、メチルチオ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アニリノ基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基及びピペリジニル基からなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル基、チエニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基又はピリジル基である化合物、

(13) Zが、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、2-フェニルエチル基、シクロプロピル基、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-シアノフェニル基、4-シクロプロピルフェニル基、4-メトキシフェニル基、チオフェン-2-イル基、チオフェン-3-イル基、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基又はピリジン4-イル基である化合物、

(14) Zが、フェニル基、4-フルオロフェニル基、ピリジン-2-イル基又はピリジン-3-イル基である化合物である。

[0036] また、上記の(1)-(3)、(4)-(6)、(7)-(10)、(11)-(14)の群においては、番号が大きくなるに従って、より好ましい化合物を示し、R¹を群(1)-(3)から、R²及びR³を群(4)-(6)から、R⁴を群(7)-(10)から、Zを群(11)-(14)から任意に選択し、また、これらを任意に組み合わせて得られた化合物も好ましい化合物である。

そのような化合物は、

(15) R¹が、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基又はtert-ブチル基であり、

R²及びR³が、各々独立して、水素原子又はメチル基であり、

Yが、ヒドロキシ基、C₇-C₁₂アラルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、C₇-C₁₂アラルキルオキシ基、C₃-C₆シクロアルキル基、C₂-C₄アルカノイル基、アリールカルボニル基、C₁-C₄アルコキシカルボニル基、C₁-

C₄アルキルチオ基、C₁–C₄アルキルスルフィニル基、C₁–C₄アルキルスルホニル基、C₁–C₄アルキルアミノ基、ジ–(C₁–C₄アルキル)アミノ基、トリ–(C₁–C₄アルキル)アンモニウム基、C₂–C₄アルカノイルアミノ基、C₁–C₄アルコキシカルボニルアミノ基、メトキシ基で置換されていてもよいアリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されたC₁–C₉アルキル基（但し、1位の置換基としてメトキシ基で置換されていてもよいアリール基、ヘテロアリール基及び完全飽和の複素環基は除く）、又は、C₇–C₁₂アラルキル基、C₁–C₆アルコキシ基、C₇–C₁₂アラルキルオキシ基、C₃–C₆シクロアルキル基、C₂–C₄アルカノイル基、C₁–C₄アルコキシカルボニル基、C₁–C₄アルキルチオ基、C₁–C₄アルキルスルフィニル基、C₁–C₄アルキルスルホニル基、アリール基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されたC₃–C₅アルケニル基（但し、1位の置換基としてアリール基及び完全飽和の複素環基は除く）若しくはC₁–C₄アルコキシ基、或いは、C₇–C₁₂アラルキル基、C₁–C₆アルコキシ基、C₇–C₁₂アラルキルオキシ基、C₃–C₆シクロアルキル基、C₂–C₄アルカノイル基、アリール基、ヘテロアリール基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されていてもよいC₃–C₅アルキニル基であり、

Zが、ハロゲノ基、C₇–C₁₂アラルキル基、C₁–C₄アルコキシ基、C₇–C₁₂アラルキルオキシ基、C₃–C₆シクロアルキル基、C₅–C₆シクロアルケニル基、アリールカルボニル基、C₁–C₄アルキルアミノ基、ジ–(C₁–C₄アルキル)アミノ基、アリールアミノ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されていてもよいC₁–C₄アルキル基、C₃–C₆シクロアルキル基、C₅–C₆シクロアルケニル基、C₃–C₅アルケニル基、C₃–C₅アルキニル基、完全飽和の複素環基、或いは、ハロゲノ基、シアノ基、ニトロ基、ホルミル基、C₁–C₄アルキル基、ハロゲノC₁–C₄アルキル基、C₇–C₁₂アラルキル基、C₇–C₁₂アラルキルオキシ基、C₃–C₆シクロアルキル基、C

C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ- (C_1-C_4 アルキル) アミノ基、アリールアミノ基、 C_2-C_4 アルカノイルアミノ基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニルアミノ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル基又はヘテロアリール基である化合物、

(16) R^1 が、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基又はtert-ブチル基であり、

R^2 及び R^3 が、各々独立して、水素原子又はメチル基であり、

Yが、ヒドロキシ基、ベンジル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ベンジルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基、シクロプロピル基、シクロヘキシル基、アセチル基、プロパノイル基、ベンゾイル基、メトキシカルボニル基、メチルチオ基、メチルスルフィニル基、メチルスルホニル基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、トリメチルアンモニウム基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、メトキシ基で置換されていてもよいフェニル基、チエニル基、ピリジル基、フェノキシ基、ピロリジニル基、テトラヒドロピラニル基及びピペリジニル基からなる群より選択される基で置換された C_1-C_9 アルキル基（但し、1位の置換基としてメトキシ基で置換されていてもよいフェニル基、チエニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、テトラヒドロピラニル基及びピペリジニル基は除く）、又は、ベンジル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ベンジルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基、シクロプロピル基、シクロヘキシル基、フェニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロピラニル基及びピペリジニル基からなる群より選択される基で置換された C_3-C_5 アルケニル基（但し、1位の置換基としてフェニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロピラニル基及びピペリジニル基は除く）若し

くはC₁–C₄アルコキシ基、或いは、ベンジル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ベンジルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基、シクロプロピル基、シクロヘキシル基、フェニル基、チエニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、テトラヒドロピラニル基及びピペリジニル基からなる群より選択される基で置換されていてもよいC₃–C₅アルキニル基であり、

Zが、フルオロ基、クロロ基、ベンジル基、メトキシ基、ベンジルオキシ基、シクロプロピル基、シクロペンテニル基、ベンゾイル基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アニリノ基、フェニル基、チエニル基、ピリジル基、フェノキシ基、ピロリジニル基及びピペリジニル基からなる群より選択される基で置換されていてもよいC₁–C₄アルキル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンテニル基、或いは、フルオロ基、クロロ基、シアノ基、ニトロ基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、シクロプロピル基、メトキシ基、メトキシカルボニル基、メチルチオ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アニリノ基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基及びピペリジニル基からなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル基、チエニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基又はピリジル基である化合物、

(17) R¹が、水素原子、メチル基、エチル基又はイソプロピル基であり、R²及びR³が、ともに水素原子であり、

Yが、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシ-2,2,4,4-テトラメチルペンタン-3-イル基、1,1-ジメチル-3-フェニルプロピル基、2-メトキシ-1,1-ジメチルエチル基、2-エトキシ-1,1-ジメチルエチル基、1,1-ジメチル-2-プロポキシエチル基、2-ブトキシ-1,1-ジメチルエチル基、1,1-ジメチル-2-

ペンチルオキシエチル基、2-ヘキシルオキシ-1, 1-ジメチルエチル基、2-ベンジルオキシ-1, 1-ジメチルエチル基、2-(1-フェニルエチルオキシ)-1, 1-ジメチルエチル基、2-(2-フェニルエチルオキシ)-1, 1-ジメチルエチル基、1-シクロプロピルエチル基、2-シクロプロピルエチル基、1-シクロヘキシルエチル基、2-シクロヘキシルエチル基、3-シクロヘキシルプロピル基、4-シクロヘキシルブチル基、(トリメチルアンモニオ)メチル基、(トリエチルアンモニオ)メチル基、1-(4-メトキシベンジル)-1-メチルエチル基、1-(3-メトキシベンジル)-1-メチルエチル基、1-(2-メトキシベンジル)-1-メチルエチル基、フェノキシメチル基、3-フェノキシプロピル基、ベンジルオキシメチル基、2-ベンジルオキシエチル基、1, 1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル基、3-シクロプロピル-1-プロペニル基、3-シクロヘキシル-1-プロペニル基、4-シクロプロピル-1-ブテニル基、4-シクロヘキシル-1-ブテニル基、3-フェニル-1-プロペニル基、ベンジルオキシ基、2-フェネトキシ基、2-メトキシエトキシ基、2-フェノキシエトキシ基、2-プロピニル基、3-フェニル-2-プロピニル基又は2-ブチニル基であり、

Zが、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、2-フェニルエチル基、シクロプロピル基、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-シアノフェニル基、4-シクロプロピルフェニル基、4-メトキシフェニル基、チオフェン-2-イル基、チオフェン-3-イル基、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基又はピリジン4-イル基である化合物、或いは、

(18) R¹が、水素原子、メチル基、エチル基又はイソプロピル基であり、R²及びR³が、ともに水素原子であり、

Yが、ヒドロキシメチル基、3-ヒドロキシ-2, 2, 4, 4-テトラメチルペンタン-3-イル基、1, 1-ジメチル-3-フェニルプロピル基、

2-メトキシ-1, 1-ジメチルエチル基、2-エトキシ-1, 1-ジメチルエチル基、2-ブトキシ-1, 1-ジメチルエチル基、1, 1-ジメチル-2-ペンチルオキシエチル基、2-ヘキシルオキシ-1, 1-ジメチルエチル基、2-ベンジルオキシ-1, 1-ジメチルエチル基、1-シクロヘキシルエチル基、(トリメチルアンモニオ)メチル基、1-(4-メトキシベンジル)-1-メチルエチル基、1-(2-メトキシベンジル)-1-メチルエチル基、フェノキシメチル基、3-フェノキシプロピル基又は1, 1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル基であり、

Zが、フェニル基、4-フルオロフェニル基、ピリジン-2-イル基又はピリジン-3-イル基である化合物である。

(19) 置換ベンジル化合物として、好ましくは、

(6-[[4-(1-シクロヘキシルエチル)ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イルアミノ)酢酸、

[6-[(4-ヒドロキシメチルベンジル) (ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イルアミノ]酢酸、

(6-[[4-(3-ヒドロキシ-2, 2, 4, 4-テトラメチルペンタン-3-イル)ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イルアミノ)酢酸、

2-[6-[(N-[4-[(トリメチルアンモニオ)メチル]ベンジル]ピリジン-3-スルホンアミド)メチル]ピリジン-2-イルアミノ]アセテート、

[6-[(4-フェノキシメチルベンジル) (ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イルアミノ]酢酸、

(6-[[4-(3-フェノキシプロピル)ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イルアミノ)酢酸、

[6-([4-[1-(4-メトキシベンジル)-1-メチルエチル]ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル)ピリジン-2-イ

ルアミノ] 酢酸、

[6- ([4- [1- (2-メトキシベンジル) -1-メチルエチル] ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イルアミノ] 酢酸、

(6- { [4- (1, 1-ジメチル-3-フェニルプロピル) ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸、

[6- ([4- [1, 1-ジメチル-2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) エチル] ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イルアミノ] 酢酸、

(6- { [4- (2-メトキシ-1, 1-ジメチルエチル) ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸、

(6- { [4- (2-エトキシ-1, 1-ジメチルエチル) ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸、

(6- { [4- (2-ブトキシ-1, 1-ジメチルエチル) ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸、

(6- { [4- (1, 1-ジメチル-2-ペンチルオキシエチル) ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸、

(6- { [4- (2-ヘキシルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸、又は

(6- { [4- (2-ベンジルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸

である化合物等が挙げられる。

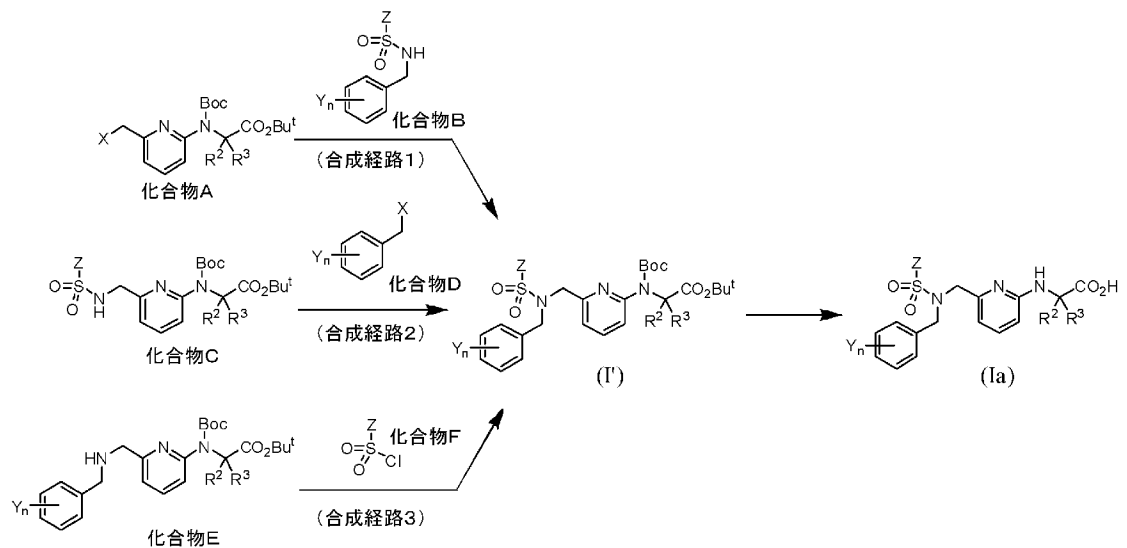
[0037] なお、本発明は、

(20) 上記の一般式 (I) で表される化合物、(1) ~ (19) のいずれか1項に記載の置換ベンジル化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物、及び

(21) 呼吸器疾患の予防又は治療のための(20)に記載の医薬組成物も提供する。

[0038] 本発明の化合物の代表的な製造方法を以下に示す。尚、本発明化合物の個々の具体的な製造方法については、後述の実施例で詳細に説明する。

[0039] [化2]



[式中、R²、R³、Y、Z及びnは、前記と同意義を示し、Xは、ヒドロキシ基、クロロ基、ブロモ基、ヨード基、メタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示し、Bocはtert-ブトキシカルボニル基を示し、Bu^tはtert-ブチル基を示す。]

[0040] 合成経路1乃至3：化合物Aと化合物B、又は、化合物Cと化合物D、或いは、化合物Eと化合物Fとを、有機溶媒中、縮合剤又は塩基存在下でそれぞれ反応させることにより、本発明化合物の前駆体である化合物 (I') を得ることができる。

R¹が水素原子である本発明の化合物（I a）は、前駆体化合物（I'）のBoc基及びBu^t基を酸処理による脱保護により得ることができる。

置換基Y及び／又は置換基Z上の置換基は、当初から所望の置換基を導入しておいてもよく、また、上記の方法により基本骨格を製造した後に、酸化、還元、アルキル化、エステル化、アミド化、脱水反応、脱保護反応、アセチル化、加水分解、カップリング反応、環化反応及び／又はそれらの反応を組み合わせた汎用される合成方法を使用して、基本骨格に所望の置換基を導入してもよい。

本発明化合物の合成中間体の製造方法については、後述の実施例で詳述する。

[0041] 各反応において生成した目的化合物は、常法に従って反応混合物から得ることができる。例えば、反応混合物を適宜中和し、また、不溶物が存在する場合には、濾過により除去した後、水と混和しない酢酸エチル等の有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム又は無水硫酸ナトリウム等の乾燥剤で乾燥後、溶媒を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶；再沈殿；又は通常有機化合物の分離精製に慣用されている方法（例えば、シリカゲル、アルミナ等の担体を使用した吸着カラムクロマトグラフィー法；イオン交換クロマトグラフィー法；又はシリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィー）である。）を適宜組み合わせ、分離、精製することができる。

[0042] 本発明の一般式（I）で表される化合物は、必要に応じて、常法に従って薬理上許容される塩に変換できるが、反応混合物から直接塩として分離することもできる。

[0043] 本発明の一般式（I）で表される化合物又はその薬理上許容される塩を医薬として使用する場合には、それ自体（原末のままで）投与することができ、或いは適宜の薬理的に許容される賦形剤、希釈剤等と混合して製造され

る、錠剤、カプセル剤、散剤、シロップ剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、経皮吸収剤、座剤、軟膏剤、ローション、吸入剤又は注射剤等の形態で、経口又は非経口（静脈内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、経皮投与、経気道投与、皮内投与又は皮下投与等）で投与することができる。

これ等の製剤は、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、乳化剤、安定剤、矯味矯臭剤又は希釈剤等の添加剤を使用して、周知の方法で製造される。

[0044] 賦形剤は、例えば、有機系賦形剤又は無機系賦形剤が挙げられる。有機系賦形剤は、例えば、乳糖、ショ糖、ブドウ糖、マンニトール若しくはソルビトール等の糖誘導体；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、 α -デンプン若しくはデキストリン等のデンプン誘導体；結晶セルロース等のセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；又はプルラン等が挙げられる。無機系賦形剤は、例えば、軽質無水珪酸；又は硫酸カルシウム等の硫酸塩等が挙げられる。

[0045] 滑沢剤は、例えば、ステアリン酸；ステアリン酸カルシウム若しくはステアリン酸マグネシウム等のステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーズワックス若しくはゲイロウ等のワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウム等の硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；D、L-ロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム；無水珪酸若しくは珪酸水和物等の珪酸類；又は上記の賦形剤におけるデンプン誘導体等が挙げられる。

[0046] 結合剤は、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール又は上記の賦形剤で示された化合物等が挙げられる。

[0047] 崩壊剤は、例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム若しくは内部架橋カルボキシメチルセルロースカルシウム等のセルロース誘導体；架橋ポリビニルピロリドン；又はカルボキシメチルスターチ若しくはカルボキシメチルスターチナトリウム等の化学修飾されたデンプン若しくはセルロース誘導体が挙げられる。

- [0048] 乳化剤は、例えば、ベントナイト若しくはビーガム等のコロイド性粘土；ラウリル硫酸ナトリウム等の陰イオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウム等の陽イオン界面活性剤；又はポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル若しくはショ糖脂肪酸エステル等の非イオン界面活性剤等が挙げられる。
- [0049] 安定剤は、例えば、メチルパラベン若しくはプロピルパラベン等のパラヒドロキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール若しくはフェニルエチルアルコール等のアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール若しくはクレゾール等のフェノール類；チメロサール；無水酢酸；又はソルビン酸が挙げられる。
- [0050] 矯味矯臭剤は、例えば、サッカリンナトリウム若しくはアスパラテーム等の甘味料；クエン酸、リンゴ酸若しくは酒石酸等の酸味料；又はメントール、レモンエキス若しくはオレンジエキス等の香料等が挙げられる。
- [0051] 希釈剤は、通常希釈剤として使用される化合物であり、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ショ糖、硫酸カルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶性セルロース、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、デンプン、ポリビニルピロリドン又はこれらの混合物等が挙げられる。
- [0052] 本発明の一般式（I）で表される化合物又はその薬理上許容される塩の投与量は、患者の症状、年齢、体重等の条件により変化し得るが、経口投与の場合には、各々、1回当たり下限0.001mg/Kg（好ましくは0.01mg/Kg）、上限20mg/Kg（好ましくは10mg/Kg）を、非経口投与の場合には、各々、1回当たり下限0.0001mg/Kg（好ましくは0.0005mg/Kg）、上限10mg/Kg（好ましくは5mg/Kg）を、成人に対して1日当たり1乃至6回、症状に応じて投与することができる。

実施例

- [0053] 以下に実施例、参考例、及び試験例を示して本発明を更に詳細に説明する

が、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。尚、実施例における R_f 値は、薄層クロマトグラフィー（メルク社製、TLCプレートシリカゲル 60 F₂₅₄（商品名））を用いて測定した値であり、括弧内の記載は展開溶媒（容量比）を表す。

[0054] [実施例 1]

(6 - { [4 - (1 - シクロヘキシルエチル) ベンジル] (ピリジン - 3 - イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸

[0055] 1 - (a) : [tert - ブトキシカルボニル (6 - { [4 - (1 - シクロヘキシルエチル) ベンジル] (ピリジン - 3 - イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン - 2 - イル) アミノ] 酢酸 tert - ブチル

参考例 1 - (f) で得られた (tert - ブトキシカルボニル {6 - [(ピリジン - 3 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イル} アミノ) 酢酸 tert - ブチル 210 mg (0.439 mmol) のテトラヒドロフラン 4 ml 溶液に、参考例 2 - (c) で得られた 4 - (1 - シクロヘキシルエチル) ベンジルアルコール 90.6 mg (0.415 mmol)、トリ n - ブチルホスフィン 155 μl (0.621 mmol) 及び N, N, N' , N' - テトラメチルアゾジカルボキサミド 107 mg (0.621 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；n - ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 → 1 : 1 (V/V)）に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 274 mg を白色泡状物として得た。（収率 97%）
マススペクトル (FAB, m/z) : 679 (M⁺⁺1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 8.95 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.85 (ddd, J = 8.1, 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 8.1, 4.9, 0.8 Hz, 1H), 7.14-7.07 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.

87 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.39 (s, 4H), 2.45–2.33 (m, 1H), 1.89–0.67 (m, 14H), 1.52 (s, 9H), 1.43 (s, 9H)。

[0056] 1 – (b) : (6 – { [4 – (1 – シクロヘキシルエチル) ベンジル] (ピリジン – 3 – イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン – 2 – イルアミノ) 酢酸

実施例 1 – (a) で得られた [tert – ブトキシカルボニル (6 – { [4 – (1 – シクロヘキシルエチル) ベンジル] (ピリジン – 3 – イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン – 2 – イル) アミノ] 酢酸 tert – ブチル 270 mg (0.416 mmol) の塩化メチレン 4.2 ml 溶液に、4 規定の塩化水素 / 1, 4 – ジオキサン溶液 4.2 ml (17 mmol) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣に水 3.5 ml を加え、1 規定塩酸で pH 4.5 に調整した。析出した固体を濾取し、混合溶媒 (アセトン : ジイソプロピルエーテル = 1 : 1 (V / V)) 1 ml 中で、2 時間攪拌した。析出固体を濾取した後、減圧乾燥することにより、標記化合物 170 mg を微褐色固体として得た。(収率 78%)

マススペクトル (FAB, m/z) : 523 ($M^{++} + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 8.80 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 8.70 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.00 (ddd, $J = 8.0, 2.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.45 (ddd, $J = 8.0, 4.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.3, 7.1$ Hz, 1H), 7.19–7.15 (m, 2H), 7.10–7.06 (m, 2H), 6.61 (brs, 1H), 6.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.65 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 2.45–2.37 (m, 1H), 1.85–1.66 (m, 2H), 1.63–1.52 (m, 2H), 1.40–0.66 (m, 10H)。

Rf 値 : 0.74 (n – ブタノール : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1)。

[0057] [実施例 2]

[6 – [(4 – ヒドロキシメチル) ベンジル] (ピリジン – 3 – イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン – 2 – イルアミノ] 酢酸

[0058] 2-(a) : (tert-ブトキシカルボニル {6-[(4-ヒドロキシメチルベンジル) (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル} アミノ) 酢酸 tert-ブチル

参考例 1-(f) で得られた (tert-ブトキシカルボニル {6-[(ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル} アミノ) 酢酸 tert-ブチル 383 mg (0.800 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド 3 ml 溶液に、炭酸カリウム 221 mg (1.60 mmol) 及び (4-ヒドロキシメチル) ベンジルクロリド 188 mg (1.20 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、トルエンで抽出した。有機層を水、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 → 0 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 340 mg を白色泡状物として得た。(収率 71%)
 マススペクトル (FAB, m/z) : 599 (M⁺⁺1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 8.91 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 8.1, 2.4, 1.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 8.1, 4.9, 0.7 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.89 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 1.99 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.41 (s, 9H)。

[0059] 2-(b) : {6-[(4-ヒドロキシメチルベンジル) (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イルアミノ} 酢酸

実施例 2-(a) で得られた (tert-ブトキシカルボニル {6-[(4-ヒドロキシメチルベンジル) (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル} アミノ) 酢酸 tert-ブチル 30 mg (0.050 mmol) のテトラヒドロフラン 50 μl 溶液に、濃塩酸 50 μl

及び水 100 μ l を加え、60 °C で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、1 規定水酸化ナトリウム水溶液で pH 4.4 に調整した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣に、混合溶媒（酢酸エチル：n-ヘキサン=1：3（V/V））2 ml を添加して、超音波処理を行った。析出した固体を濾取した後、減圧乾燥することにより、標記化合物 17 mg を白色固体として得た。（収率 78%）

マスペクトル（FAB, m/z）：443（M⁺⁺1）。

¹H-NMR スペクトル（DMSO-d₆, δ ppm）：8.81（d, J = 2.0 Hz, 1H）, 8.71（dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H）, 8.00（ddd, J = 8.1, 2.0, 1.8 Hz, 1H）, 7.46（dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H）, 7.31-7.19（m, 5H）, 6.75（t, J = 5.7 Hz, 1H）, 6.36（d, J = 8.3 Hz, 1H）, 6.31（d, J = 7.1 Hz, 1H）, 4.65（s, 2H）, 4.48（s, 2H）, 4.14（s, 2H）, 3.69（d, J = 5.7 Hz, 2H）。

Rf 値：0.55（n-ブタノール：酢酸：水=3：1：1）。

[0060] [実施例 3]

（6-〔〔4-（3-ヒドロキシ-2, 2, 4, 4-テトラメチルペンタン-3-イル）ベンジル〕（ピリジン-3-イルスルホニル）アミノメチル〕ピリジン-2-イルアミノ）酢酸

[0061] 3-(a)： 〔tert-ブトキシカルボニル（6-〔〔4-（3-ヒドロキシ-2, 2, 4, 4-テトラメチルペンタン-3-イル）ベンジル〕（ピリジン-3-イルスルホニル）アミノメチル〕ピリジン-2-イル）アミノ〕酢酸 tert-ブチル

参考例 1-(f) で得られた（tert-ブトキシカルボニル〔6-〔（ピリジン-3-イルスルホニル）アミノメチル〕ピリジン-2-イル〕アミノ）酢酸 tert-ブチル 288 mg（0.600 mmol）のテトラヒドロフラン 4 ml 溶液に、参考例 3-(b) で得られた 4-（3-ヒドロキシ-2, 2, 4, 4-テトラメチルペンタン-3-イル）ベンジルアルコール 151 mg（0.601 mmol）、トリ-n-ブチルホスフィン 222 μ

1 (0.900 mmol) 及び N, N, N', N' -テトラメチルアゾジカルボキサミド 155 mg (0.900 mmol) を加え、室温で 4 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: トルエン: 酢酸エチル = 4:1 → 3:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 282 mg を白色泡状物として得た。(収率 66%)

マススペクトル (FAB, m/z) : 711 (M++1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 8.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.87 (ddd, J = 8.1, 2.0, 1.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 7.15-7.07 (m, 2H), 6.86 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 1.90 (s, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 1.05 (s, 18H)。

[0062] 3-(b) : (6-[[4-(3-ヒドロキシ-2,2,4,4-テトラメチルペンタン-3-イル)ベンジル](ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イルアミノ)酢酸

実施例 3-(a) で得られた [tert-ブトキシカルボニル (6-[[4-(3-ヒドロキシ-2,2,4,4-テトラメチルペンタン-3-イル)ベンジル](ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イル)アミノ]酢酸 tert-ブチル 279 mg (0.392 mmol) のテトラヒドロフラン 1.3 ml 溶液に、濃塩酸 325 μl 及び水 1 ml を加え、60°C で 3 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、1 規定水酸化ナトリウム水溶液で pH 4.4 に調整した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。次いで、減圧乾燥することにより、標記化合物 214 mg を白色泡状物として得た。(収率 98%)

マススペクトル (FAB, m/z) : 555 ($M^{++}1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO-d_6 , δ ppm) : 8.82 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 8.70 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H), 8.01 (ddd, $J = 8.1, 2.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.63–7.55 (m, 1H), 7.50–7.42 (m, 1H), 7.46 (ddd, $J = 8.1, 4.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.4, 7.0$ Hz, 1H), 7.19–7.10 (m, 2H), 6.73 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.71 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.00 (s, 18H)。

Rf値 : 0.71 (n -ブタノール : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1)。

[0063] [実施例 4]

2- [6- [(N- [4- [(トリメチルアンモニオ) メチル] ベンジル] ピリジン-3-スルホンアミド) メチル] ピリジン-2-イルアミノ] アセテート

[0064] 4-(a) : 1-(4- [[N- ([6- [(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル) (tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ピリジン-2-イル] メチル) ピリジン-3-スルホンアミド] メチル] フェニル) -N, N, N-トリメチルメタンアミニウム ヨージド

参考例 1-(f) で得られた (tert-ブトキシカルボニル [6- [(ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル] アミノ) 酢酸 tert-ブチル 184 mg (0.385 mmol) のテトラヒドロフラン 1.8 ml 溶液に、参考例 4 で得られた 1- [(4-ヒドロキシメチル) フェニル] -N, N, N-トリメチルメタンアミニウム ヨージド 130 mg (0.423 mmol)、トリ- n -ブチルホスフィン 290 μ l (1.16 mmol) 及び N, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド 200 mg (1.16 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; クロロホル

ム：メタノール：28%アンモニア水＝90：10：1（V/V/V）に
 付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物127mg
 を白色泡状物として得た。（収率43%）

マスペクトル（FAB, m/z）：640（M⁺）。

¹H-NMRスペクトル（DMSO-d₆, δppm）：8.92（dd, J = 2.3, 0.6 Hz, 1H）,
 8.81（dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H）, 8.19（ddd, J = 8.1, 2.3, 1.6 Hz, 1H）,
 7.62–7.56（m, 3H）, 7.39–7.34（m, 2H）, 7.32–7.27（m, 2H）, 6.91（dd,
 J = 4.6, 3.7 Hz, 1H）, 4.56（s, 2H）, 4.44（s, 2H）, 4.42（s, 2H）, 4.34
 （s, 2H）, 2.95（s, 9H）, 1.45（s, 9H）, 1.40（s, 9H）。

[0065] 4-(b) : 2-[6-[N-[4-[（トリメチルアンモニオ）メチル
]ベンジル]ピリジン-3-スルホンアミド）メチル]ピリジン-2-イル
 アミノ]アセテート

実施例4-(a)で得られた1-(4-[N-(6-[（2-tert-
 ーブトキシ-2-オキソエチル）（tert-ブトキシカルボニル）アミ
 ノ]ピリジン-2-イル）メチル]ピリジン-3-スルホンアミド）メチル
]フェニル)-N,N,N-トリメチルメタンアミニウム ヨージド124
 mg（0.162mmol）のテトラヒドロフラン0.65ml溶液に、濃
 塩酸139μlを加え、室温で19時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を
 減圧濃縮し、残渣を逆相C18カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；水：
 アセトニトリル＝1：0→1：1（V/V））に付した。目的物を含む画分
 を減圧濃縮することにより、標記化合物30mgを白色固体として得た。（
 収率38%）

マスペクトル（FAB, m/z）：484（M⁺⁺¹）。

¹H-NMRスペクトル（DMSO-d₆, δppm）：8.87（dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H）,
 8.76（dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H）, 8.18（ddd, J = 8.1, 2.4, 1.6 Hz, 1H）,
 7.56（ddd, J = 8.1, 4.8, 0.7 Hz, 1H）, 7.45–7.41（m, 2H）, 7.41–7.38
 （m, 2H）, 7.17（dd, J = 8.3, 7.1 Hz, 1H）, 6.25（d, J = 7.1 Hz, 1H）,
 6.21（d, J = 8.3 Hz, 1H）, 5.73（brs, 1H）, 4.65（s, 2H）, 4.46（s, 2H）,

4.22 (s, 2H), 3.19 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 2.98 (s, 9H)。

Rf 値 : 0.06 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1)。

[0066] [実施例 5]

{6-[(4-フェノキシメチルベンジル) (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イルアミノ} 酢酸

[0067] 5-(a) : (tert-ブトキシカルボニル {6-[(4-フェノキシメチルベンジル) (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル} アミノ) 酢酸 tert-ブチル

参考例 1-(f) で得られた (tert-ブトキシカルボニル {6-[(ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル} アミノ) 酢酸 tert-ブチル 288 mg (0.600 mmol) のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液に、4-フェノキシベンジルアルコール (WO 2003/106403 号公報参照) 108 mg (0.500 mmol)、トリー n-ブチルホスフィン 247 μ l (1.00 mmol) 及び N, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド 173 mg (1.00 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : トルエン : 酢酸エチル = 4 : 1 \rightarrow 3 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 271 mg を白色泡状物として得た。(収率 80%)

マススペクトル (FAB, m/z) : 675 (M⁺⁺1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 8.94 (dd, J = 2.1, 0.6 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (ddd, J = 8.3, 2.1, 1.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 7.38-7.22 (m, 7H), 7.01-6.93 (m, 3H), 6.85 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.42 (s, 9H)。

[0068] 5 - (b) : {6 - [(4 - フェノキシメチルベンジル) (ピリジン - 3 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イルアミノ} 酢酸

実施例 5 - (a) で得られた (tert - ブトキシカルボニル {6 - [(4 - フェノキシメチルベンジル) (ピリジン - 3 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イル} アミノ) 酢酸 tert - ブチル 266 mg (0.395 mmol) のテトラヒドロフラン 0.50 ml 溶液に、濃塩酸 0.33 ml 及び水 0.70 ml を加え、60°C で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、1 規定水酸化ナトリウム水溶液で pH 4.4 に調整した後、酢酸エチル及びテトラヒドロフランの混合溶媒で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣に、混合溶媒 (酢酸エチル : n - ヘキサン = 1 : 1 (V/V)) 5 ml を添加して、超音波処理を行った。析出した固体を濾取した後、減圧乾燥することにより、標記化合物 184 mg を白色固体として得た。(収率 90%)

マススペクトル (FAB, m/z) : 519 (M⁺⁺1)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm) : 8.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 1H), 8.00 (ddd, J = 8.3, 2.0, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 4H), 7.23 (dd, J = 8.3, 7.1 Hz, 1H), 7.04-6.91 (m, 3H), 6.74 (brs, 1H), 6.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.68 (d, J = 5.6 Hz, 2H)。

Rf 値 : 0.69 (n - ブタノール : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1)。

[0069] [実施例 6]

{6 - [(4 - (3 - フェノキシプロピル) ベンジル) (ピリジン - 3 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イルアミノ} 酢酸

[0070] 6 - (a) : [tert - ブトキシカルボニル (6 - [(4 - (3 - ヒドロキシプロピル) ベンジル) (ピリジン - 3 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イル) アミノ] 酢酸 tert - ブチル

参考例 1 - (f) と同様の方法で得られた (tert-ブトキシカルボニル {6 - [(ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル} アミノ) 酢酸 tert-ブチル 120 mg (0.251 mmol) のアセトニトリル 1.0 ml 溶液に、4-(3-ヒドロキシプロピル) ベンジルブロミド (Journal of Medicinal Chemistry, 35, 1702 (1992) 参照) 60 mg (0.26 mmol) 及び炭酸カリウム 69 mg (0.50 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 → 1:2 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 150 mg を白色泡状物として得た。(収率 95%)

マスペクトル (FAB, m/z) : 627 (M⁺⁺1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 8.91 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 8.0, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 7.16-7.05 (m, 4H), 6.87 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.62 (dd, J = 11.4, 6.5 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H)。

[0071] 6 - (b) [tert-ブトキシカルボニル (6 - [(4 - (3-フェノキシプロピル) ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル) アミノ] 酢酸 tert-ブチル

実施例 6 - (a) で得られた [tert-ブトキシカルボニル (6 - [(4 - (3-ヒドロキシプロピル) ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル) アミノ] 酢酸 tert-ブチル 63 mg (0.10 mmol) のテトラヒドロフラン 1.0 ml 溶液に、フェノール 9 mg (0.1 mmol)、トリー n-ブチルホスフィン 37 μl (

0.15 mmol) 及び N, N, N', N' -テトラメチルアゾジカルボキサミド 26 mg (0.15 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1 → 1 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 63 mg を無色油状物として得た。(収率 90%)

マスペクトル (FAB, m/z) : 703 (M⁺⁺1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 8.93 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.68 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.85 (ddd, J = 8.1, 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 3H), 7.17-7.08 (m, 4H), 6.98-6.87 (m, 3H), 6.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.37 (s, 4H), 3.95 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.13-2.02 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.42 (s, 9H)。

[0072] 6-(c) 6-([4-(3-フェノキシプロピル)ベンジル](ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イルアミノ)酢酸

実施例 6-(b) で得られた [tert-ブトキシカルボニル (6-([4-(3-フェノキシプロピル)ベンジル](ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イル)アミノ]酢酸 tert-ブチル 60 mg (0.085 mmol) の塩化メチレン 1.0 ml 溶液に、4 規定の塩化水素 / 1, 4-ジオキサン溶液 0.43 ml (1.7 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、0.1 規定水酸化ナトリウム水溶液で pH 4.4 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧乾燥することにより、標記化合物 45 mg を白色泡状物として得た。(収率 97%)

マスペクトル (FAB, m/z) : 547 (M⁺⁺1)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm) : 8.79 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H)

), 8.69 (dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.99 (ddd, $J = 8.1, 2.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.45 (ddd, $J = 8.1, 4.9, 0.7$ Hz, 1H), 7.33–7.12 (m, 7H), 6.97–6.88 (m, 3H), 6.74 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.95 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.69 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.07–1.93 (m, 2H)。

Rf 値 : 0.73 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1)。

[0073] [実施例 7]

[6-({4-[1-(4-メトキシベンジル)-1-メチルエチル]ベンジル} (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル) ピリジン-2-イルアミノ] 酢酸

[0074] 7-(a) : [tert-ブトキシカルボニル [6-({4-[1-(4-メトキシベンジル)-1-メチルエチル]ベンジル} (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル) ピリジン-2-イル] アミノ] 酢酸 tert-ブチル

参考例 5 と同様の方法で得られた (tert-ブトキシカルボニル [6-[(ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル] アミノ) 酢酸 tert-ブチル 86 mg (0.18 mmol) のテトラヒドロフラン 1.0 ml 溶液に、参考例 6-(e) で得られた 4-[1-(4-メトキシベンジル)-1-メチルエチル] ベンジルアルコール 48 mg (0.18 mmol)、トリ-n-ブチルホスフィン 112 μ l (0.454 mmol) 及び N, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド 77 mg (0.45 mmol) を加え、室温で 7 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 105 mg を無色油状物として得た。(収率 80%)

マススペクトル (FAB, m/z) : 731 ($M^{++}1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 8.59 (ddd, $J = 4.7, 1.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.82 (ddd, $J = 7.8, 1.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.76 (ddd, $J = 7.8, 7.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.3, 7.4$ Hz, 1H), 7.37 (ddd, $J = 7.5, 4.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.13 (s, 4H), 6.90 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.73–6.63 (m, 4H), 4.67 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.75 (s, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (s, 6H)。

[0075] 7-(b) : [6-([4-[1-(4-メトキシベンジル)-1-メチルエチル]ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル) ピリジン-2-イルアミノ] 酢酸

実施例7-(a)で得られた [tert-ブトキシカルボニル [6-([4-[1-(4-メトキシベンジル)-1-メチルエチル]ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル) ピリジン-2-イル] アミノ] 酢酸 tert-ブチル 102 mg (0.140 mmol) の塩化メチレン 2.1 ml 溶液に、トリフルオロ酢酸 0.54 ml (7.1 mmol) を氷冷下で滴下し、室温で18時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣に水 2 ml を加え、1規定水酸化ナトリウム水溶液及び0.2規定塩酸で pH 4.2 に調整した。析出固体を濾取した後、減圧乾燥することにより、標記化合物 71 mg を白色固体として得た。(収率 88%)

マススペクトル (FAB, m/z) : 575 ($M^{++}1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO-d_6 , δ ppm) : 8.62 (ddd, $J = 4.6, 1.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.94 (ddd, $J = 7.8, 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.79 (ddd, $J = 7.8, 1.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.57 (ddd, $J = 7.6, 4.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.25–7.11 (m, 5H), 6.76–6.63 (m, 5H), 6.34 (dd, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.80 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.75 (s, 2H), 1.25 (s, 6H)。

Rf 値 : 0.71 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1)。

[0076] [実施例 8]

[6-({4-[1-(2-メトキシベンジル)-1-メチルエチル]ベンジル} (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル) ピリジン-2-イルアミノ] 酢酸

[0077] 8-(a) : {tert-ブトキシカルボニル [6-({4-[1-(2-メトキシベンジル)-1-メチルエチル]ベンジル} (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル) ピリジン-2-イル] アミノ} 酢酸 tert-ブチル

参考例 5 と同様の方法で得られた (tert-ブトキシカルボニル [6-[(ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル] アミノ) 酢酸 tert-ブチル 196 mg (0.410 mmol) のテトラヒドロフラン 2.0 ml 溶液に、参考例 8-(g) で得られた 4-[1-(2-メトキシベンジル)-1-メチルエチル] ベンジルアルコール 92 mg (0.34 mmol)、トリ-n-ブチルホスフィン 128 μ l (0.512 mmol) 及び N, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド 88 mg (0.51 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: トルエン: 酢酸エチル = 9:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 117 mg を無色油状物として得た。(収率 47%)

マススペクトル (FAB, m/z) : 731 (M⁺⁺1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 8.58 (ddd, J = 4.7, 1.6, 0.9 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 7.7, 1.2, 0.9 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 7.7, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 7.4, 4.7, 1.2 Hz, 1H), 7.21-7.09 (m, 5H), 6.91 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.1, 0.7 Hz, 1H), 6.75-6.64 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.86 (s, 2H),

1.52 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (s, 6H)。

[0078] 8 - (b) : [6 - ([4 - [1 - (2 - メトキシベンジル) - 1 - メチルエチル] ベンジル] (ピリジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イルアミノ] 酢酸

実施例 8 - (a) で得られた [tert - ブトキシカルボニル [6 - ([4 - [1 - (2 - メトキシベンジル) - 1 - メチルエチル] ベンジル] (ピリジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イル] アミノ] 酢酸 tert - ブチル 115 mg (0.157 mmol) の塩化メチレン 2.4 ml 溶液に、トリフルオロ酢酸 0.60 ml (7.8 mmol) を、氷冷下で 1 分間かけて滴下し、室温で 21 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、1 規定水酸化ナトリウム水溶液及び 1 規定塩酸で pH 4.2 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出溶媒 ; 酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1 (V/V))、次いで逆相 C18 カラムクロマトグラフィ (溶出溶媒 ; アセトニトリル : 0.05 vol% トリフルオロ酢酸水溶液 = 1 : 4 → 3 : 2 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。1 規定水酸化ナトリウム水溶液及び 1 規定塩酸で pH 4.2 に調整し、析出した固体を濾取した後、減圧乾燥することにより、標記化合物 28 mg を白色固体として得た。(収率 31%)

マススペクトル (FAB, m/z) : 575 (M⁺⁺1)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm) : 8.64-8.60 (m, 1H), 7.94 (ddd, J = 7.8, 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 7.8, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 7.7, 4.6, 1.0 Hz, 1H), 7.26-7.08 (m, 6H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.76-6.64 (m, 3H), 6.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.81 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.82 (s, 2H), 1.20 (s, 6H)。

Rf 値 : 0.71 (n - ブタノール : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1)。

[0079] [実施例 9]

(6- { [4- (1, 1-ジメチル-3-フェニルプロピル) ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸

[0080] 9-(a) : [tert-ブトキシカルボニル (6- { [4- (1, 1-ジメチル-3-フェニルプロピル) ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イル) アミノ] 酢酸 tert-ブチル

参考例5と同様の方法で得られた (tert-ブトキシカルボニル {6- [(ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル) アミノ) 酢酸 tert-ブチル 215 mg (0.449 mmol) のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液に、参考例9-(b) で得られた 4-(1, 1-ジメチル-3-フェニルプロピル) ベンジルアルコール 114 mg (0.448 mmol)、トリー n-ブチルホスフィン 260 μ l (1.04 mmol) 及び N, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド 116 mg (0.674 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1 \rightarrow 1:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 293 mg を無色油状物として得た。(収率 91%)

マススペクトル (CI, m/z) : 715 (M⁺⁺1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 8.59-8.55 (m, 1H), 7.82 (ddd, J = 7.7, 1.1, 1.0 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 7.7, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 7.28-7.11 (m, 7H), 7.10-7.05 (m, 2H), 6.91 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.34-2.24 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.32 (s, 6H)。

[0081] 9-(b) : (6- { [4- (1, 1-ジメチル-3-フェニルプロピル)

ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イルアミノ] 酢酸

実施例 9-(a) で得られた [tert-ブトキシカルボニル (6- { [4-(1, 1-ジメチル-3-フェニルプロピル) ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル) アミノ] 酢酸 tert-ブチル 292 mg (0.408 mmol) の塩化メチレン 4 ml 溶液に、4 規定の塩化水素 / 1, 4-ジオキサン溶液 4 ml (16 mmol) を加え、室温で 21 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、1 規定水酸化ナトリウム水溶液及び 1 規定塩酸で pH 4.5 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出溶媒; 酢酸エチル: 酢酸 = 40:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 206 mg を微褐色泡状物として得た。(収率 90%)

マスペクトル (FAB, m/z) : 559 (M⁺⁺1)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm) : 8.61 (ddd, J = 4.7, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.93 (ddd, J = 7.8, 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.54 (ddd, J = 7.7, 4.7, 1.0 Hz, 1H), 7.32-7.06 (m, 10H), 6.72 (brs, 1H), 6.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.82 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.28-2.21 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.30 (s, 6H)。

Rf 値 : 0.71 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1)。

[0082] [実施例 10]

[6-({4-[1, 1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) エチル] ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イルアミノ] 酢酸

[0083] 10-(a) : (tert-ブトキシカルボニル [6-({4-[1, 1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) エチル] ベンジル

ル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル
] アミノ) 酢酸 t e r t -ブチル

参考例5と同様の方法で得られた (t e r t -ブトキシカルボニル [6-
[(ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル]
アミノ) 酢酸 t e r t -ブチル 256 mg (0.535 mmol) のテトラ
ヒドロフラン 6.1 ml 溶液に、参考例10-(d) で得られた 4-[1,
1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) エチル] ベ
ンジルアルコール 133 mg (0.536 mmol)、トリ-n-ブチルホ
スフィン 253 μ l (1.01 mmol) 及び N, N, N', N'-テトラ
メチルアゾジカルボキサミド 145 mg (0.842 mmol) を加え、室
温で16時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽
出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウ
ムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶
出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:2 (V/V)) に付し、目的物
を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 123 mg を白色泡状物
として得た。(収率 32%)

マスペクトル (FAB, m/z) : 709 (M⁺⁺1)。

¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 8.58 (ddd, J = 4.7, 1.6, 1.1 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 7.7, 1.4, 1.1 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 7.7, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.1, 7.4 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 7.4, 4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 2H), 6.87 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.46 (s, 4H), 3.82-3.70 (m, 2H), 3.28-3.14 (m, 2H), 1.60-1.06 (m, 7H), 1.52 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.28 (s, 6H)。

[0084] 10-(b) : [6-([4-[1, 1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-
2H-ピラン-4-イル) エチル] ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホ
ニル) アミノメチル] ピリジン-2-イルアミノ] 酢酸

実施例10-(a) で得られた (t e r t -ブトキシカルボニル [6-(

{4-[1,1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ベンジル} (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イル] アミノ) 酢酸 tert-ブチル 122 mg (0.172 mmol) の塩化メチレン 1.0 ml 溶液に、4規定の塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 0.84 ml (3.3 mmol) を加え、室温で 16.5 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、1規定水酸化ナトリウム水溶液及び 1規定塩酸で pH 4.5 に調整した。析出した固体を濾取した後、減圧乾燥することにより、標記化合物 56 mg を白色固体として得た。(収率 59%)

マスペクトル (FAB, m/z) : 553 (M++1)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm) : 8.64-8.60 (m, 1H), 7.94 (ddd, J = 7.8, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 7.7, 4.6, 1.1 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 6.76-6.66 (m, 0.9H), 6.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.81 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.66-3.59 (m, 2H), 3.13-3.05 (m, 2H), 1.54 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.40-1.29 (m, 1H), 1.25 (s, 6H), 1.22-1.14 (m, 2H), 1.05-0.94 (m, 2H)。

Rf 値 : 0.68 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1)。

[0085] [実施例 11]

(6-[4-(2-メトキシ-1,1-ジメチルエチル)ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸

[0086] 11-(a) : (tert-ブトキシカルボニル [6-(4-(2-メトキシベンジルオキシ)-1,1-ジメチルエチル]ベンジル} (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イル] アミノ) 酢酸 tert-ブチル

参考例 5 と同様の方法で得られた (tert-ブトキシカルボニル [6-

[(ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル] アミノ) 酢酸 *tert*-ブチル 5.56 g (11.8 mmol) のテトラヒドロフラン 70 ml 溶液に、参考例 11-(b) で得られた 4-[2-(4-メトキシベンジルオキシ)-1,1-ジメチルエチル] ベンジルアルコール 3.90 g (13.0 mmol)、トリ-*n*-ブチルホスフィン 4.4 ml (18 mmol) 及び *N,N,N',N'*-テトラメチルアゾジカルボキサミド 4.57 g (26.5 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; *n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 → 2:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 6.83 g を油状物として得た。(収率 76%)

マススペクトル (CI, *m/z*): 761 ($M^{++}+1$)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-*d*₆, δ ppm): 8.62 (ddd, *J* = 4.6, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.98 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (ddd, *J* = 7.7, 1.0, 0.9 Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 3H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.11-7.03 (m, 2H), 6.91-6.83 (m, 3H), 4.57 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 1.22 (s, 6H)。

[0087] 11-(b) : [*tert*-ブトキシカルボニル (6-[4-(2-ヒドロキシー-1,1-ジメチルエチル) ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル) アミノ] 酢酸 *tert*-ブチル

実施例 11-(a) で得られた (*tert*-ブトキシカルボニル [6-(4-[2-(4-メトキシベンジルオキシ)-1,1-ジメチルエチル] ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル) ピリジン-2-イル] アミノ) 酢酸 *tert*-ブチル 6.80 g (8.94 mmol) の塩化メチレン 180 ml 溶液に、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1

、4-ベンゾキノン 3.04 g (13.4 mmol) 及び水 10 ml を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1→1：1（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 3.81 g を油状物として得た。（収率 67%）

マススペクトル（CI, m/z）：641（M⁺+1）。

¹H-NMR スペクトル（CDCl₃, δ ppm）：8.60（ddd, J = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H）, 7.87-7.74（m, 2H）, 7.62（d, J = 8.5 Hz, 1H）, 7.48-7.35（m, 2H）, 7.25-7.20（m, 2H）, 7.20-7.15（m, 2H）, 6.90（d, J = 7.6 Hz, 1H）, 4.65（s, 2H）, 4.48（s, 2H）, 4.45（s, 2H）, 3.60-3.54（m, 2H）, 1.52（s, 9H）, 1.43（s, 9H）, 1.29（s, 6H）。

[0088] 11-(c) : [tert-ブトキシカルボニル (6-[[4-(2-メトキシ-1,1-ジメチルエチル) ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル) アミノ] 酢酸 tert-ブチル

実施例 11-(b) で得られた [tert-ブトキシカルボニル (6-[[4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル) ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル) アミノ] 酢酸 tert-ブチル 1.92 g (3.00 mmol) のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液に、水素化ナトリウム（鋳物油 55% 分散物）196 mg (4.5 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。次いで、ヨードメタン 280 μl (4.50 mmol) 及び 15-クラウン-5 893 μl (4.51 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1→1：1（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、

標記化合物 0. 38 g を油状物として得た。(収率 19%)

マスペクトル (CI, m/z) : 655 (M++1)。

¹H-NMR スペクトル (CD₃OD, δ ppm) : 8.60 (ddd, J = 4.8, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.93 (ddd, J = 7.8, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 7.8, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56–7.48 (m, 2H), 7.26–7.20 (m, 2H), 7.16–7.08 (m, 2H), 6.95–6.98 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.25 (s, 6H)。

[0089] 11-(d) : (6-[4-(2-メトキシ-1,1-ジメチルエチル)ベンジル](ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル)ピリジン-2-イルアミノ)酢酸

実施例 11-(c) で得られた [tert-ブトキシカルボニル(6-[4-(2-メトキシ-1,1-ジメチルエチル)ベンジル](ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル)ピリジン-2-イル)アミノ]酢酸 tert-ブチル 0.38 g (0.58 mmol) の塩化メチレン 30 ml 溶液に、4 規定の塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 4.33 ml (17.3 mmol) を加え、室温で 32 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; 酢酸エチル : メタノール = 9 : 1 に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル及び n-ヘキサンを加え、析出した固体を濾取した後、減圧乾燥することにより、標記化合物 0.22 g を白色固体として得た。(収率 76%)

マスペクトル (FAB, m/z) : 499 (M++1)。

¹H-NMR スペクトル (CD₃OD, δ ppm) : 8.75 (ddd, J = 4.6, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 8.15–8.00 (m, 2H), 7.73–7.63 (m, 2H), 7.26–7.20 (m, 2H), 7.17–7.10 (m, 2H), 6.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.22 (s, 6H)。

Rf 値 : 0.63 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1)。

[0090] [実施例 12]

(6- {[4-(2-エトキシ-1, 1-ジメチルエチル)ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸

[0091] 12-(a) : [tert-ブトキシカルボニル (6- {[4-(2-エトキシ-1, 1-ジメチルエチル)ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イル) アミノ] 酢酸 tert-ブチル

実施例 11-(b) で得られた [tert-ブトキシカルボニル (6- {[4-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イル) アミノ] 酢酸 tert-ブチル 0.26 g (0.41 mmol) のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液に、水素化ナトリウム (鋳物油 55% 分散物) 21 mg (0.48 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。次いで、ヨードエタン 49 μ l (0.61 mmol) 及び 15-クラウン-5 97 μ l (0.49 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 \rightarrow 1 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 43 mg を油状物として得た。(収率 16%)

マススペクトル (CI, m/z) : 669 (M⁺⁺1)。

¹H-NMR スペクトル (CD₃OD, δ ppm) : 8.60 (ddd, J = 4.6, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.93 (ddd, J = 7.8, 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 7.8, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.15-7.07 (m, 2H), 6.94-6.89 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.47-7.37 (m, 4H), 1.52 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.26 (s, 6H), 1.12 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

[0092] 12-(b) : (6-[4-(2-エトキシ-1,1-ジメチルエチル)ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸

実施例12-(a) で得られた [tert-ブトキシカルボニル (6-[4-(2-エトキシ-1,1-ジメチルエチル)ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル) アミノ] 酢酸 tert-ブチル 40 mg (0.060 mmol) の塩化メチレン 3 ml 溶液に、4規定の塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 0.30 ml (1.2 mmol) を加え、室温で24時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; 酢酸エチル : メタノール = 9 : 1 に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 16 mg を白色泡状物として得た。(収率 52%)

マスペクトル (FAB, m/z) : 513 (M⁺⁺1)。

¹H-NMR スペクトル (CD₃OD, δ ppm) : 8.80-8.70 (m, 1H), 8.18-7.98 (m, 2H), 7.76-7.58 (m, 2H), 7.28-7.19 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 2H), 6.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.43 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.12 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

Rf 値 : 0.65 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1)。

[0093] [実施例13]

(6-[4-(2-ブトキシ-1,1-ジメチルエチル)ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸

[0094] 13-(a) : [(6-[4-(2-ブトキシ-1,1-ジメチルエチル)ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル) tert-ブトキシカルボニルアミノ] 酢酸 tert-ブチル

実施例11-(b) で得られた [tert-ブトキシカルボニル (6-[4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)ベンジル] (ピリジン

−2−イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン−2−イル) アミノ] 酢酸 *tert*−ブチル 0.26 g (0.41 mmol) のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液に、水素化ナトリウム (鋳物油 55% 分散物) 21 mg (0.48 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。次いで、1−ヨードブタン 60 μl (0.53 mmol) 及び 15−クラウン−5 97 μl (0.49 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; *n*−ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1 → 1 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 22 mg を油状物として得た。(収率 7.7%)

マスペクトル (CI, *m/z*) : 697 ($M^{++} + 1$)。

¹H-NMR スペクトル (CD₃OD, δ ppm) : 8.60 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.93 (ddd, *J* = 7.8, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.84 (ddd, *J* = 7.8, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.56–7.48 (m, 2H), 7.27–7.20 (m, 2H), 7.15–7.07 (m, 2H), 6.94–6.89 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.40–3.33 (m, 4H), 1.58–1.20 (m, 4H), 1.52 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.26 (s, 6H), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。

[0095] 13−(b) : (6−{[4−(2−ブトキシ−1, 1−ジメチルエチル)ベンジル]}(ピリジン−2−イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン−2−イルアミノ)酢酸

実施例 13−(a) で得られた [*tert*−ブトキシカルボニル (6−{[4−(2−ブトキシ−1, 1−ジメチルエチル)ベンジル]}(ピリジン−2−イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン−2−イル)アミノ] 酢酸 *tert*−ブチル 21 mg (0.030 mmol) の塩化メチレン 5 ml 溶液に、4 規定の塩化水素/1, 4−ジオキサン溶液 0.15 ml (0.60 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; 酢酸エチル

: メタノール=9 : 1に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物7. 8 mgを白色泡状物として得た。(収率48%)

マススペクトル (FAB, m/z) : 541 (M++1)。

¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, δ ppm) : 8.80-8.68 (m, 1H), 8.20-7.90 (m, 2H), 7.78-7.54 (m, 2H), 7.32-7.19 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 2H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.42-3.33 (m, 4H), 1.56-1.42 (m, 2H), 1.40-1.26 (m, 2H), 1.23 (s, 6H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

Rf値 : 0.68 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1)。

[0096] [実施例14]

(6-[[4-(1,1-ジメチル-2-ペンチルオキシエチル)ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イルアミノ)酢酸

[0097] 14-(a) : [tert-ブトキシカルボニル(6-[[4-(1,1-ジメチル-2-ペンチルオキシエチル)ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イル)アミノ]酢酸tert-ブチル

実施例11-(b)で得られた [tert-ブトキシカルボニル(6-[[4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イル)アミノ]酢酸tert-ブチル0.27g (0.42mmol)のテトラヒドロフラン3ml溶液に、水素化ナトリウム(鋳物油55%分散物)28mg (0.64mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。次いで、1-ヨードペンタン82μl (0.63mmol)及び15-クラウン-5 121μl (0.611mmol)を加え、室温で24時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1

→ 1 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 39 mg を油状物として得た。(収率 13%)

マススペクトル (CI, m/z) : 711 (M⁺⁺1)。

¹H-NMR スペクトル (CD₃OD, δ ppm) : 8.60 (ddd, J = 4.8, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.93 (ddd, J = 7.8, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 7.8, 1.0, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.15-7.07 (m, 2H), 6.95-6.88 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.40-3.32 (m, 4H), 1.57-1.37 (m, 6H), 1.52 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.26 (s, 6H), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

[0098] 14 - (b) : (6 - { [4 - (1, 1-ジメチル-2-ペンチルオキシエチル) ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸

実施例 14 - (a) で得られた [tert-ブトキシカルボニル (6 - { [4 - (1, 1-ジメチル-2-ペンチルオキシエチル) ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イル) アミノ] 酢酸 tert-ブチル 35 mg (0.049 mmol) の塩化メチレン 3 ml 溶液に、4 規定の塩化水素 / 1, 4-ジオキサン溶液 0.25 ml (1.0 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; 酢酸エチル : メタノール = 9 : 1 に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 8.3 mg を白色泡状物として得た。(収率 31%)

マススペクトル (FAB, m/z) : 555 (M⁺⁺1)。

¹H-NMR スペクトル (CD₃OD, δ ppm) : 8.82-8.68 (m, 1H), 8.15-7.95 (m, 2H), 7.70-7.55 (m, 2H), 7.30-7.19 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 2H), 6.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.42-3.33 (m, 4H), 1.58-1.42 (m, 2H), 1.38-1.16 (m, 4H), 1.23 (s, 6H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H)。

Rf 値 : 0.70 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1)。

[0099] [実施例 15]

(6 - { [4 - (2 - ヘキシルオキシ - 1, 1 - ジメチルエチル) ベンジル] (ピリジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル } ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸

[0100] 15 - (a) : [tert - ブトキシカルボニル (6 - { [4 - (2 - ヘキシルオキシ - 1, 1 - ジメチルエチル) ベンジル] (ピリジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル } ピリジン - 2 - イル) アミノ] 酢酸 tert - ブチル

実施例 11 - (b) で得られた [tert - ブトキシカルボニル (6 - { [4 - (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチルエチル) ベンジル] (ピリジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル } ピリジン - 2 - イル) アミノ] 酢酸 tert - ブチル 0.20 g (0.31 mmol) のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液に、水素化ナトリウム (鋳物油 55% 分散物) 16 mg (0.37 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。次いで、1 - ヨードヘキサン 60 μ l (0.41 mmol) 及び 15 - クラウン - 5 74 μ l (0.37 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; n - ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 \rightarrow 1 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 18 mg を油状物として得た。(収率 8.0%)

マススペクトル (CI, m/z) : 725 (M⁺⁺1)。

¹H-NMR スペクトル (CD₃OD, δ ppm) : 8.59 (ddd, J = 4.8, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.93 (ddd, J = 7.8, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 7.7, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.15-7.07 (m, 2H), 6.95-6.88 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.40-3.32 (m, 4H), 1.57-1.18 (m, 8H), 1.52 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.26 (s, 6H), 0.87 (t, J = 6.7 Hz, 3H)。

[0101] 15-(b) : (6-[4-(2-ヘキシルオキシ-1,1-ジメチルエチル)ベンジル](ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル)ピリジン-2-イルアミノ)酢酸

実施例15-(a)で得られた[tert-ブトキシカルボニル(6-[4-(2-ヘキシルオキシ-1,1-ジメチルエチル)ベンジル](ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル)ピリジン-2-イル)アミノ]酢酸 tert-ブチル 18 mg (0.025 mmol) の塩化メチレン 5 ml 溶液に、4規定の塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 0.12 ml (0.48 mmol) を加え、室温で24時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル:メタノール=9:1に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 5.1 mg を白色泡状物として得た。(収率36%)
マスペクトル (FAB, m/z) : 569 (M++1)。

¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, δ ppm) : 8.80-8.65 (m, 1H), 8.20-7.90 (m, 2H), 7.76-7.50 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.20-7.06 (m, 2H), 6.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.40-3.33 (m, 4H), 1.58-1.42 (m, 2H), 1.38-1.18 (m, 6H), 1.23 (s, 6H), 0.88 (t, J = 6.5 Hz, 3H)。

[0102] [実施例16]

(6-[4-(2-ベンジルオキシ-1,1-ジメチルエチル)ベンジル](ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル)ピリジン-2-イルアミノ)酢酸

[0103] 16-(a) : [(6-[4-(2-ベンジルオキシ-1,1-ジメチルエチル)ベンジル](ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル)ピリジン-2-イル)tert-ブトキシカルボニルアミノ]酢酸 tert-ブチル

実施例11-(b)で得られた[tert-ブトキシカルボニル(6-[4-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)ベンジル](ピリジン

−2−イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン−2−イル) アミノ] 酢酸 *tert*−ブチル 113 mg (0.176 mmol) のテトラヒドロフラン 1 ml 溶液に、水素化ナトリウム (鋳物油 55% 分散物) 7.7 mg (0.18 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。次いで、ベンジルブロミド 23 μl (0.19 mmol) 及び 15−クラウン−5 35 μl (0.18 mmol) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; *n*−ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1 → 1 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 29 mg を油状物として得た。(収率 23%)

マススペクトル (CI, *m/z*) : 731 ($M^{++} + 1$)。

¹H−NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 8.56 (ddd, *J* = 4.6, 1.7, 1.1 Hz, 1H), 7.79 (ddd, *J* = 7.7, 1.2, 1.1 Hz, 1H), 7.72 (ddd, *J* = 7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.7, 7.6 Hz, 1H), 7.39–7.18 (m, 8H), 7.18–7.11 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 1.30 (s, 6H)。

[0104] 16−(b) : (6−{[4−(2−ベンジルオキシ−1, 1−ジメチルエチル)ベンジル] (ピリジン−2−イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン−2−イルアミノ)酢酸

実施例 16−(a) で得られた [(6−{[4−(2−ベンジルオキシ−1, 1−ジメチルエチル)ベンジル] (ピリジン−2−イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン−2−イル) *tert*−ブトキシカルボニルアミノ] 酢酸 *tert*−ブチル 25 mg (0.034 mmol) のテトラヒドロフラン 1 ml 溶液に、濃塩酸 57 μl (0.68 mmol) を及び水 1 ml 加え、60°C で 8 時間攪拌した。反応終了後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液で pH 5 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶

液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；酢酸エチル：メタノール＝9：1に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物12mgを白色泡状物として得た。（収率61%）

マスペクトル（FAB, m/z ）：575（ $M^{++}+1$ ）。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル（ CD_3OD , δ ppm）：8.55（ddd, $J = 4.8, 1.7, 1.0$ Hz, 1H）, 7.85（ddd, $J = 7.8, 7.6, 1.7$ Hz, 1H）, 7.76（ddd, $J = 7.8, 1.2, 1.0$ Hz, 1H）, 7.46（ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H）, 7.33–7.17（m, 10H）, 6.40（d, $J = 7.1$ Hz, 1H）, 6.31（d, $J = 8.1$ Hz, 1H）, 4.72（s, 2H）, 4.44（s, 2H）, 4.32（s, 2H）, 3.88（s, 2H）, 3.45（s, 2H）, 1.30（s, 6H）。

Rf値：0.69（ n -ブタノール：酢酸：水＝3：1：1）。

[0105] 実施例に用いた化合物は以下のようにして合成した。

[0106] [参考例1]

（tert-ブトキシカルボニル [6- [（ピリジン-3-イルスルホニル）アミノメチル] ピリジン-2-イル] アミノ）酢酸tert-ブチル

[0107] 1-(a) : [tert-ブトキシカルボニル（6-エトキシカルボニルピリジン-2-イル）アミノ] 酢酸tert-ブチル

水素化ナトリウム（鋳物油55%分散物）15.7g（0.360mol）のN,N-ジメチルホルムアミド362ml溶液に、6-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-2-カルボン酸エチル（WO2006/074884号公報参照）81.2g（0.305mol）のN,N-ジメチルホルムアミド300ml溶液を、アルゴン雰囲気中、氷冷下で20分間かけて滴下し、室温で1時間攪拌した。次いでブromo酢酸tert-ブチル54.0ml（0.366mol）を、氷冷下で10分間かけて滴下し、更に室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に塩化アンモニウム1.77g（33.0mmol）を水300mlに溶解した水溶液を加え、トルエンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネ

シウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝9：1→4：1（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 108 g を淡黄色油状物として得た。（収率 93%）

マススペクトル（CI, *m/z*）：381（ $M^{++}+1$ ）。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル（ CDCl_3 , δ ppm）：8.04（d, $J = 7.8$ Hz, 1H）, 7.81（dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H）, 7.76（dd, $J = 7.8, 7.6$ Hz, 1H）, 4.67（s, 2H）, 4.40（q, $J = 7.1$ Hz, 2H）, 1.52（s, 9H）, 1.45（s, 9H）, 1.40（t, $J = 7.1$ Hz, 3H）。

[0108] 1-(b) : [tert-ブトキシカルボニル（6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル）アミノ]酢酸tert-ブチル

参考例 1-(a) で得られた [tert-ブトキシカルボニル（6-エトキシカルボニルピリジン-2-イル）アミノ]酢酸tert-ブチル 98.8 g（0.260 mol）のエタノール 195 ml 溶液に、塩化カルシウム 34.6 g（0.312 mol）のエタノール 195 ml 溶液を、氷冷下で 20 分間かけて滴下した。滴下終了後、3Mの水素化ホウ素ナトリウム/テトラエチレングリコールジメチルエーテル溶液 105 ml（0.315 mol）を、35°C以下で 20 分間かけて滴下し、更に室温で 15 分間攪拌した。反応終了後、反応溶液を、酢酸 17.8 ml の水 195 ml 水溶液に、氷冷下で 10 分間かけて滴下し、室温で 1 時間攪拌した。次いで水 315 ml を加え、トルエンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1→3：2（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 81.1 g を淡黄色油状物として得た。（収率 92%）

マススペクトル（CI, *m/z*）：339（ $M^{++}+1$ ）。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル（ CDCl_3 , δ ppm）：7.74（d, $J = 8.2$ Hz, 1H）, 7.63

(dd, $J = 8.2, 7.4$ Hz, 1H), 6.93–6.98 (m, 1H), 4.68–4.65 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.39 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.46 (s, 9H)。

[0109] 1 – (c) : [tert-ブトキシカルボニル (6-ホルミルピリジン-2-イル) アミノ] 酢酸 tert-ブチル

デスマーチン試薬 12.9 g (30.4 mmol) の塩化メチレン 130 ml 溶液に、参考例 1 – (b) で得られた [tert-ブトキシカルボニル (6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル) アミノ] 酢酸 tert-ブチル 10.0 g (29.6 mmol) の塩化メチレン 50 ml 溶液を、アルゴン雰囲気中、氷冷下で 20 分間かけて滴下した。滴下終了後、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に 0.1% チオ硫酸ナトリウム水溶液 305 ml を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を 0.5 規定の水酸化ナトリウム水溶液、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、標記化合物 9.61 g を微黄色油状物としてほぼ定量的に得た。

マススペクトル (EI, m/z) : 336 (M^+) 。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 9.82 (s, 1H), 8.11–7.99 (m, 2H), 7.68 (dd, $J = 6.6, 1.5$ Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.42 (s, 9H)。

[0110] 1 – (d) : [tert-ブトキシカルボニル (6-ヒドロキシイミノメチルピリジン-2-イル) アミノ] 酢酸 tert-ブチル

参考例 1 – (c) で得られた [tert-ブトキシカルボニル (6-ホルミルピリジン-2-イル) アミノ] 酢酸 tert-ブチル 2.88 g (8.56 mmol) のメタノール 29 ml 溶液に、塩化ヒドロキシルアンモニウム 0.650 g (9.35 mmol) 及びピリジン 3.5 ml (43 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、5% 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：2（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 2.76 g を無色油状物として得た。（収率 92%）

マスペクトル（EI, *m/z*）：351（M⁺）。

¹H-NMRスペクトル（CDCl₃, δ ppm）：8.06（s, 1H）, 7.91（s, 1H）, 7.85（d, J = 8.2 Hz, 1H）, 7.65（dd, J = 8.2, 7.6 Hz, 1H）, 7.47（dd, J = 7.6, 0.7 Hz, 1H）, 4.59（s, 2H）, 1.53（s, 9H）, 1.45（s, 9H）。

[0111] 1-(e) : [(6-アミノメチルピリジン-2-イル) tert-ブトキシカルボニルアミノ] 酢酸 tert-ブチル

参考例 1-(d) で得られた [tert-ブトキシカルボニル (6-ヒドロキシイミノメチルピリジン-2-イル) アミノ] 酢酸 tert-ブチル 2.75 g (7.83 mmol) のエタノール 49 ml 溶液に、10%パラジウム-活性炭素（50%含水）0.98 g を加え、1気圧水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応終了後、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮することにより、標記化合物 2.48 g を無色油状物として得た。（収率 94%）
マスペクトル（CI, *m/z*）：338（M⁺⁺¹）。

¹H-NMRスペクトル（CDCl₃, δ ppm）：7.68（d, J = 8.3 Hz, 1H）, 7.58（dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H）, 6.91（d, J = 7.4 Hz, 1H）, 4.57（s, 2H）, 3.85（s, 2H）, 1.53（s, 9H）, 1.46（s, 9H）。

[0112] 1-(f) : (tert-ブトキシカルボニル [6-[(ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル] アミノ) 酢酸 tert-ブチル

3-ピリジルスルホニルクロリド 0.640 g (3.60 mmol) の塩化メチレン 14 ml 溶液に、参考例 1-(e) で得られた [(6-アミノメチルピリジン-2-イル) tert-ブトキシカルボニルアミノ] 酢酸 tert-ブチル 1.20 g (3.56 mmol) 及びトリエチルアミン 2.24 ml (16.2 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に5%硫酸水素カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。

有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1→1：2（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 1.45 g を無色油状物として得た。（収率 85%）

マススペクトル（CI, *m/z*）：479（ $M^{++}+1$ ）。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル（ CDCl_3 , δ ppm）：9.06（d, $J = 2.2$ Hz, 1H）, 8.71（dd, $J = 4.6, 1.5$ Hz, 1H）, 8.13–8.08（m, 1H）, 7.68（d, $J = 8.2$ Hz, 1H）, 7.52（dd, $J = 8.2, 7.4$ Hz, 1H）, 7.38–7.32（m, 1H）, 6.77（d, $J = 7.4$ Hz, 1H）, 5.80（t, $J = 5.1$ Hz, 1H）, 4.40（s, 2H）, 4.24（d, $J = 5.1$ Hz, 2H）, 1.53（s, 9H）, 1.46（s, 9H）。

[0113] [参考例 2]

4-（1-シクロヘキシルエチル）ベンジルアルコール

2-（a）：4-（1-シクロヘキシル-1-ヒドロキシエチル）安息香酸

4-ブロモ安息香酸 1.00 g（4.97 mmol）のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液に、アルゴン雰囲気下、 -70°C で、1.46 M の *tert*-ブチルリチウム/ペンタン溶液 10.8 ml（15.8 mmol）を 15 分間かけて滴下し、同温度で 30 分間攪拌した。次いで、シクロヘキシルメチルケトン 1.1 ml（8.0 mmol）を 5 分間かけて滴下した。滴下終了後、室温まで徐々に昇温攪拌した。反応終了後、氷冷下で、反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を滴下した。水を加えた後に分液し、さらに水層を pH 1.7 に調整後、酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1→1：1（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 365 mg を微黄色泡状物として得た。（収率 30%）

マススペクトル (C I, m/z) : 249 (M⁺⁺1)。

¹H-NMRスペクトル (DMSO-d₆, δ ppm) : 7.90-7.82 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 2H), 4.82 (s, 1H), 1.75-0.80 (m, 11H), 1.41 (s, 3H)。

[0114] 2-(b) : 4-(1-シクロヘキシルエチル)安息香酸

参考例 2-(a) で得られた 4-(1-シクロヘキシル-1-ヒドロキシエチル)安息香酸 361 mg (1.45 mmol) の塩化メチレン 2.3 ml 溶液に、氷冷下、トリエチルシラン 2.35 ml (14.5 mmol) 及び三フッ化ホウ素・エチルエーテル錯体 365 μl (2.91 mmol) の塩化メチレン 1 ml 溶液を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; n-ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 → 2 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 325 mg を白色固体として得た。(収率 96%)

マススペクトル (C I, m/z) : 233 (M⁺⁺1)。

¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 8.05-7.98 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 2H), 2.53 (dq, J = 7.3, 7.1, 1H), 1.95-0.70 (m, 11H), 1.25 (d, J = 7.1, 3H)。

[0115] 2-(c) : 4-(1-シクロヘキシルエチル)ベンジルアルコール

水素化リチウムアルミニウム 158 mg (4.17 mmol) のテトラヒドロフラン 4 ml 溶液に、アルゴンガス雰囲気下、40°C で、参考例 2-(b) で得られた 4-(1-シクロヘキシルエチル)安息香酸 321 mg (1.38 mmol) のテトラヒドロフラン 9 ml 溶液を 10 分間かけて滴下した。同温度で 1.5 時間攪拌した後、水素化リチウムアルミニウム 53.3 mg (1.38 mmol) を追加添加し、更に 1 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に氷冷下で、水 212 μl、15%水酸化ナトリウム水溶液 212 μl 及び水 636 μl を順次添加した。次いで、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; n

ーヘキサン：酢酸エチル＝1：0→0：1（V/V）に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物273mgを微黄色油状物として得た。（収率91%）

マススペクトル（EI，m/z）：218（M⁺）。

¹H-NMRスペクトル（CDCl₃，δppm）：7.31-7.24（m，2H），7.17-7.11（m，2H），4.66（d，J = 5.9，2H），2.45（dq，J = 7.3，7.1，1H），1.95-0.70（m，12H），1.22（d，J = 7.1，3H）。

[0116] [参考例3]

4-（3-ヒドロキシ-2,2,4,4-テトラメチルペンタン-3-イル）ベンジルアルコール

3-（a）：4-（3-ヒドロキシ-2,2,4,4-テトラメチルペンタン-3-イル）安息香酸

4-ブロモ安息香酸1.40g（6.96mmol）のテトラヒドロフラン28ml溶液に、アルゴン雰囲気下、-70℃で、1.76Mのtert-ブチルリチウム/ペンタン溶液12ml（21mmol）を10分間かけて滴下し、同温度で1時間攪拌した。次いで、2,2,4,4-テトラメチル-3-ペンタノン1.00g（7.03mmol）のテトラヒドロフラン7ml溶液を5分間かけて滴下した。滴下終了後、室温まで徐々に昇温攪拌した。反応終了後、氷冷下で、反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を滴下した。水を加え、水層をpH2.8に調整後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1→0：1（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物593mg（純度81%）を白色固体として得た。（収率26%）

マススペクトル（CI，m/z）：265（M⁺⁺1）。

¹H-NMRスペクトル（CDCl₃，δppm）：8.06（dd，J = 8.4，1.7，1H），7.98（dd，J = 8.4，1.7，1H），7.85（dd，J = 8.4，1.8，1H），7.68（dd，J =

8.4, 1.8, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.10 (s, 18H)。

[0117] 3-(b) : 4-(3-ヒドロキシ-2, 2, 4, 4-テトラメチルペンタン-3-イル)ベンジルアルコール

参考例 3-(a) で得られた 4-(3-ヒドロキシ-2, 2, 4, 4-テトラメチルペンタン-3-イル)安息香酸 502 mg (純度 81%として、1.54 mmol) のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液に、室温下、0.99 M のボラン・テトラヒドロフラン錯体/テトラヒドロフラン溶液 7.6 ml (7.5 mmol) を 5 分間かけて滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1→3:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、粗体 339 mg を得た。粗体に n-ヘキサン 6 ml を添加し、氷冷下で 1 時間攪拌した。析出した固体を濾取した後、減圧乾燥することにより、標記化合物 154 mg を白色固体として得た。(収率 40%)

マススペクトル (CI, m/z) : 233 (M⁺-17)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 7.68 (dd, J = 8.2, 2.1, 1H), 7.55 (dd, J = 8.2, 2.1, 1H), 7.35-7.20 (m, 2H), 4.69 (d, J = 6.0, 2H), 1.93 (s, 1H), 1.61 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 1.09 (s, 18H)。

[0118] [参考例 4]

1-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-N, N, N-トリメチルメタンアミニウム ヨージド

4-アミノメチルベンジルアルコール 100 mg (0.729 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド 320 μl 溶液に、氷冷下、トリブチルアミン 348 μl (1.46 mmol) 及びヨウ化メチル 227 μl (3.65 mmol) を順次添加し、室温で 25 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を酢酸エチル 30 ml に注加し、1.5 時間攪拌した。析出した固体を濾取した後、減圧乾燥することにより、標記化合物 134 mg を淡黄色固体と

して得た。(収率60%)

マスペクトル(CI, m/z) : 180 (M⁺)。

¹H-NMRスペクトル(DMSO-d₆, δ ppm) : 7.52-7.42 (m, 4H), 5.33 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.01 (s, 9H)。

[0119] [参考例5]

(tert-ブトキシカルボニル [6- [(ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル] アミノ) 酢酸 tert-ブチル

参考例1-(e)で得られた [(6-アミノメチルピリジン-2-イル) tert-ブトキシカルボニルアミノ] 酢酸 tert-ブチル 1.20 g (3.56 mmol) を使用し、3-ピリジルスルホニルクロリドの代わりに2-ピリジルスルホニルクロリド 640 mg (3.60 mmol) を使用した以外は、参考例1-(f)に準じて反応及び後処理を行い、標記化合物 1.46 g を白色固体として得た。(収率86%)

マスペクトル(APCI, m/z) : 479 (M⁺⁺¹)。

¹H-NMRスペクトル(CDCl₃, δ ppm) : 8.56 (ddd, J = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 7.8, 1.1, 0.9 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 7.8, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 7.7, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 7.4, 0.5 Hz, 1H), 5.86 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.36 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.45 (s, 9H)。

[0120] [参考例6]

4- [1- (4-メトキシベンジル) -1-メチルエチル] ベンジルアルコール

6-(a) : 2- [4- [(tert-ブチルジメチルシリルオキシ) メチル] フェニル] -1- (4-メトキシフェニル) プロパン-1-オン

1- (4-メトキシフェニル) プロパン-1-オン 1.64 g (9.99 mmol) のテトラヒドロフラン 7 ml 溶液に、(4-ブロモベンジルオキ

シ) (tert-ブチル)ジメチルシラン (Journal of the American Chemical Society, 117, 704 (1995) 参照) 3.01 g (9.99 mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド1.06 g (11.0 mmol) 及び塩化1,1'-ビス(tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウム460 mg (0.706 mmol) を加え、室温で8時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=19:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物2.10 gを橙色油状物として得た。(収率55%)

マススペクトル (CI, m/z) : 385 (M⁺⁺1)。

¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 7.97-7.90 (m, 2H), 7.24 (s, 4H), 6.88-6.81 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.62 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.50 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)。

[0121] 6-(b) : 2-[4-[(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル]フェニル]-1-(4-メトキシフェニル)-2-メチルプロパン-1-オン

実施例6-(a)で得られた2-[4-[(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル]フェニル]-1-(4-メトキシフェニル)プロパン-1-オン2.07 g (5.38 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド16 ml溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム(鋳物油55%分散物)281 mg (6.4 mmol)を加え、同温度で30分間、更に室温で13時間攪拌した。次いで、ヨードメタン575 μl (9.24 mmol)を、氷冷下で1分間かけて滴下し、同温度で15分間攪拌した。反応終了後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に加え、トルエンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; n-ヘキ

サン：酢酸エチル＝40：1（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物1.12gを無色油状物として得た。（収率52%）

マスペクトル（CI, m/z）：399（M⁺+1）。

¹H-NMRスペクトル（CDCl₃, δ ppm）：7.58-7.51（m, 2H）, 7.32-7.23（m, 4H）, 6.73-6.66（m, 2H）, 4.73（s, 2H）, 3.77（s, 3H）, 1.59（s, 6H）, 0.94（s, 9H）, 0.09（s, 6H）。

[0122] 6-(c)：2-[4-[(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル]フェニル]-1-(4-メトキシフェニル)-2-メチルプロパン-1-オール

実施例6-(b)で得られた2-[4-[(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル]フェニル]-1-(4-メトキシフェニル)-2-メチルプロパン-1-オン717mg（1.80mmol）のエタノール9mL溶液に、水素化ホウ素ナトリウム82mg（2.2mmol）を加え、室温で1時間、更に45°Cで3時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル＝9：1（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物599mgを無色油状物として得た。（収率83%）

¹H-NMRスペクトル（CDCl₃, δ ppm）：7.38-7.32（m, 2H）, 7.31-7.25（m, 2H）, 7.08-7.01（m, 2H）, 6.81-6.75（m, 2H）, 4.74（s, 2H）, 4.71（d, J = 2.8 Hz, 1H）, 3.79（s, 3H）, 1.68（d, J = 2.8 Hz, 1H）, 1.29（s, 3H）, 1.26（s, 3H）, 0.95（s, 9H）, 0.11（s, 6H）。

[0123] 6-(d)：tert-ブチル[4-[2-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)-1,1-ジメチルエチル]ベンジルオキシ]ジメチルシラン

6-(c)で得られた2-[4-[(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)メチル]フェニル]-1-(4-メトキシフェニル)-2-メチルプロ

ロパンー1-オール301mg (0.751mmol) 及びトリエチルアミン628 μ l (4.51mmol) の塩化メチレン8ml 溶液に、メタンスルホニルクロリド174 μ l (2.25mmol) を、氷冷下で1分間かけて滴下し、同温度で40分間、更に室温で3.5時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、標記化合物398mg を黄色油状物としてほぼ定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 7.22 (s, 4H), 6.99–6.92 (m, 2H), 6.73–6.66 (m, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.10 (s, 6H)。

[0124] 6-(e) : 4-[1-(4-メトキシベンジル)-1-メチルエチル]ベンジルアルコール

6-(d) と同様の方法で得られた tert-ブチル {4-[2-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)-1,1-ジメチルエチル]ベンジルオキシ} ジメチルシラン567mg (1.35mmol) のテトラヒドロフラン12ml 溶液に、2Mの水素化リチウムアルミニウム/テトラヒドロフラン溶液2.7ml (2.7mmol) を、氷冷下で3分間かけて滴下し、還流下で3時間攪拌した。反応終了後、塩化ナトリウム/氷冷下、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル=25:1 \rightarrow 3:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物145mg を無色油状物として得た。(収率40%)

マススペクトル (EI, m/z) : 270 (M^+)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 7.29 (s, 4H), 6.77–6.71 (m, 2H), 6.71–6.65 (m, 2H), 4.68 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.81 (s, 2H), 1.59 (brs, 1H), 1.30 (s, 6H)。

[0125] [参考例7]

2, 4, 6-トリメチル安息香酸 [4-(1-クロロ-1-メチルエチル)ベンジル]

7-(a) : 2, 4, 6-トリメチル安息香酸 [4-(メトキシカルボニル)ベンジル]

4-(ヒドロキシメチル)安息香酸メチル 4.99 g (30.0 mmol)、ピリジン 4.83 ml (60.0 mmol) 及び 4-ジメチルアミノピリジン 73 mg (0.60 mmol) の塩化メチレン 140 ml 溶液に、2, 4, 6-トリメチル安息香酸クロリド 6.03 g (33.0 mmol) の塩化メチレン 10 ml 溶液を、塩化ナトリウム/氷冷下で 20 分間かけて滴下し、室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 19:1 → 9:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 8.02 g を微桃色油状物として得た。(収率 86%)

マススペクトル (CI, m/z) : 313 (M⁺⁺1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 8.07-8.01 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 2H), 6.85 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 6H)。

[0126] 7-(b) : 2, 4, 6-トリメチル安息香酸 [4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ベンジル]

7-(a) で得られた 2, 4, 6-トリメチル安息香酸 [4-(メトキシカルボニル)ベンジル] 6.71 g (21.5 mmol) のテトラヒドロフラン 86 ml 溶液に、1.4 M のメチルマグネシウムブロミド/トルエン-テトラヒドロフラン混合溶液 33.8 ml (47.3 mmol) を、-6°C で 30 分間かけて滴下し、同温度で 30 分間、更に室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に加え、酢酸エチル

で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝17：3→4：1（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物4.11gを無色油状物として得た。（収率61%）

マススペクトル（EI, *m/z*）：312（M⁺）。

¹H-NMRスペクトル（CDCl₃, δ ppm）：7.53-7.45（m, 2H）, 7.45-7.35（m, 2H）, 6.83（s, 2H）, 5.33（s, 2H）, 2.26（s, 9H）, 1.72（s, 1H）, 1.58（s, 6H）。

[0127] 7-(c) : 2, 4, 6-トリメチル安息香酸 [4-(1-クロロ-1-メチルエチル)ベンジル]

7-(b)で得られた2, 4, 6-トリメチル安息香酸 [4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)ベンジル] 1.09g (3.49mmol)の塩化メチレン3ml溶液に、濃塩酸1.1ml (12mmol)を、氷冷下で2分間かけて滴下し、同温度で2時間、更に室温で7時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、標記化合物1.07gを黄色油状物として得た。（収率93%）

マススペクトル（CI, *m/z*）：331（M⁺⁺¹）。

¹H-NMRスペクトル（CDCl₃, δ ppm）：7.62-7.55（m, 2H）, 7.44-7.37（m, 2H）, 6.84（s, 2H）, 5.33（s, 2H）, 2.26（s, 9H）, 1.98（s, 6H）。

[0128] [参考例8]

4-[1-(2-メトキシベンジル)-1-メチルエチル]ベンジルアルコール

8-(a) : 2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(2-メトキシフェニル)アセトニトリル

2-メトキシベンズアルデヒド4.08g (30.0mmol)のアセトニトリル25ml溶液に、シアン化カリウム8.00g (123mmol)

、ヨウ化亜鉛200mg (0.627mmol) 及びtert-ブチルジメチルシリルクロリド5.50g (36.5mmol) を加え、70°Cで25.5時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣にジエチルエーテル150mlを加えてろ過した。ろ液に酢酸エチル100mlを加え、飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液の順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル=19:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物7.20gを無色油状物として得た。(収率87%)

マススペクトル (CI, m/z) : 278 (M⁺⁺1)。

¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 7.59 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 8.1, 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J = 7.8, 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.23 (s, 3H), 0.13 (s, 3H)。

[0129] 8-(b) : 2, 4, 6-トリメチル安息香酸 [4-[2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-シアノ-2-(2-メトキシフェニル)-1, 1-ジメチルエチル] ベンジル]

8-(a) で得られた2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(2-メトキシフェニル)アセトニトリル1.19g (4.29mmol) のテトラヒドロフラン8ml溶液に、1.14Mのリチウムジイソプロピルアミド/テトラヒドロフラン溶液4.2ml (4.8mmol) を、-61°Cで10分間かけて滴下し、同温度で1時間攪拌した。次いで、参考例7-(c) と同様の方法で得られた2, 4, 6-トリメチル安息香酸 [4-(1-クロロ-1-メチルエチル) ベンジル] 1.42g (4.29mmol) のテトラヒドロフラン4ml溶液を、同温度で10分間かけて滴下し、室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝40：1→20：1（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物917mgを無色油状物として得た。（収率37%）

マススペクトル（EI, *m/z*）：571（M⁺）。

¹H-NMRスペクトル（CDCl₃, δ ppm）：7.29-7.19（m, 5H）, 6.96-6.69（m, 5H）, 5.31（s, 2H）, 3.61（s, 3H）, 2.27（s, 9H）, 1.55（s, 6H）, 0.97（s, 9H）, 0.11（s, 3H）, -0.18（s, 3H）。

[0130] 8-（c）：2, 4, 6-トリメチル安息香酸 [4- [2-（2-メトキシフェニル）-1, 1-ジメチル-2-オキソエチル] ベンジル]

8-（b）で得られた2, 4, 6-トリメチル安息香酸 [4- [2-（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）-2-シアノ-2-（2-メトキシフェニル）-1, 1-ジメチルエチル] ベンジル] 912mg（1.59mmol）のテトラヒドロフラン13ml溶液に、1Mのフッ化テトラブチルアンモニウム/テトラヒドロフラン溶液1.6ml（1.6mmol）を、塩化ナトリウム/氷冷下で5分間かけて滴下し、同温度で30分間攪拌した。反応終了後、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝19：1→9：1（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物656mgを白色固体として得た。（収率96%）

マススペクトル（CI, *m/z*）：431（M⁺⁺1）。

¹H-NMRスペクトル（CDCl₃, δ ppm）：7.42-7.34（m, 4H）, 7.29-7.15（m, 1H）, 6.84（s, 2H）, 6.81（d, J = 8.5 Hz, 1H）, 6.68（ddd, J = 7.5, 7.5, 0.7 Hz, 1H）, 6.39（dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H）, 5.34（s, 2H）, 3.69（s, 3H）, 2.27（s, 3H）, 2.25（s, 6H）, 1.57（s, 6H）。

[0131] 8-（d）：2, 4, 6-トリメチル安息香酸 [4- [2-ヒドロキシ-2-（2-メトキシフェニル）-1, 1-ジメチルエチル] ベンジル]

実施例 8 - (c) で得られた 2, 4, 6-トリメチル安息香酸 [4 - [2 - (2-メトキシフェニル) - 1, 1-ジメチル-2-オキソエチル] ベンジル] 642 mg (1.49 mmol) のエタノール 10 ml 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム 135 mg (3.57 mmol) を加え、50°C で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（溶出溶媒； n-ヘキサン：酢酸エチル = 9 : 1 → 4 : 1 (V/V)）に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 558 mg を無色油状物として得た。（収率 87%）

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 7.36 (s, 4H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.02 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.88-6.82 (m, 3H), 6.78 (dd, $J = 8.3, 0.7$ Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.09 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.47 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.27 (s, 9H), 1.33 (s, 6H)。

[0132] 8 - (e) : 2, 4, 6-トリメチル安息香酸 [4 - [2-クロロ-2-(2-メトキシフェニル) - 1, 1-ジメチルエチル] ベンジル]

8 - (d) で得られた 2, 4, 6-トリメチル安息香酸 [4 - [2-ヒドロキシー-2-(2-メトキシフェニル) - 1, 1-ジメチルエチル] ベンジル] 553 mg (1.28 mmol) 及びトリエチルアミン 1.07 ml (7.68 mmol) の塩化メチレン 7 ml 溶液に、メタンスルホニルクロリド 297 μ l (3.84 mmol) を、氷冷下で 1 分間かけて滴下し、同温度で 30 分間、更に室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣にトルエン 5 ml を加え、ろ過した後、ろ液を減圧濃縮することにより、標記化合物 589 mg を黄色油状物としてほぼ定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 7.37-7.30 (m, 4H), 7.30-7.14 (m, 2H), 6.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 1

H), 5.78 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 1.49 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)。

[0133] 8-(f) : 2, 4, 6-トリメチル安息香酸 [4-[1-(2-メトキシベンジル)-1-メチルエチル]ベンジル]

8-(e) で得られた 2, 4, 6-トリメチル安息香酸 [4-[2-クロロ-2-(2-メトキシフェニル)-1, 1-ジメチルエチル]ベンジル] 528 mg (1.17 mmol) のトルエン 6 ml 溶液に、水素化トリブチルスズ 614 μ l (2.34 mmol) 及びアゾビスイソブチロニトリル 29 mg (0.18 mmol) を加え、還流下で 3 時間攪拌した。反応終了後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 30:1 \rightarrow 20:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 398 mg を無色油状物として得た。(収率 82%)

マスペクトル (FAB, m/z) : 417 (M⁺+1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 7.37-7.28 (m, 4H), 7.17-7.09 (m, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.74-6.63 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 2.27 (s, 9H), 1.30 (s, 6H)。

[0134] 8-(g) : 4-[1-(2-メトキシベンジル)-1-メチルエチル]ベンジルアルコール

8-(f) で得られた 2, 4, 6-トリメチル安息香酸 [4-[1-(2-メトキシベンジル)-1-メチルエチル]ベンジル] 167 mg (0.401 mmol) のテトラヒドロフラン 1.6 ml 溶液に、1 M の水素化リチウムアルミニウム/テトラヒドロフラン溶液 0.88 ml (0.88 mmol) を室温で加え、50°C で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水に滴下し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1 \rightarrow 4:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標

記化合物 97 mg を無色油状物として得た。(収率 89%)

マススペクトル (EI, m/z) : 270 (M⁺)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 7.37-7.24 (m, 4H), 7.17-7.10 (m, 1H), 6.89-6.68 (m, 3H), 4.67 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.92 (s, 2H), 2.39 (s, 1H), 1.30 (s, 6H)。

[0135] [参考例 9]

4-(1,1-ジメチル-3-フェニルプロピル)ベンジルアルコール

9-(a) : 4-(1,1-ジメチル-3-フェニルプロピル)ベンズアルデヒド

1-ブロモ-4-(1,1-ジメチル-3-フェニルプロピル)ベンゼン (WO 2004/69792 号公報参照) 300 mg (0.989 mmol) のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液に、1.67 M の n-ブチルリチウム/テトラヒドロフラン溶液 0.60 ml (1.0 mmol) を、-70°C で滴下し、同温度で 30 分間攪拌した。次いで、N,N-ジメチルホルムアミド 300 μl を同温度で滴下し、滴下終了後、室温まで徐々に昇温攪拌した。反応終了後、氷冷下で、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:0 → 1:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 175 mg を無色油状物として得た。(収率 70%)

マススペクトル (CI, m/z) : 253 (M⁺⁺1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 10.01 (s, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.41 (s, 6H)。

[0136] 9-(b) : 4-(1,1-ジメチル-3-フェニルプロピル)ベンジルアルコール

9-(a) で得られた 4-(1,1-ジメチル-3-フェニルプロピル)

ベンズアルデヒド 168 mg (0.666 mmol) のエタノール 2 ml 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム 22 mg (0.58 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=9:1→1:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 116 mg を無色油状物として得た。(収率 68%)

マススペクトル (EI, m/z) : 254 (M⁺)

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 7.43-7.31 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 2H), 4.69 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.40-2.31 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.37 (s, 6H)。

[0137] [参考例 10]

4-[1,1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ベンジルアルコール

10-(a) : 1-(4-ブロモフェニル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノン

2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチルクロリド (WO 2005/103038 号公報参照) 4.16 g (25.6 mmol) の 1,2-ジクロロエタン 20.8 ml 溶液に、氷冷下で、塩化アルミニウム 7.50 g (56.2 mmol) を加え、次いでブロモベンゼン 4.02 g (25.6 mmol) の 1,2-ジクロロエタン 5.9 ml 溶液を滴下し、室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水に加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=3:2 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 3.73 g を微黄色固

体として得た。(収率52%)

マススペクトル(CI, m/z) : 283 (M++1)。

¹H-NMRスペクトル(CDCI₃, δ ppm) : 7.85-7.78 (m, 2H), 7.64-7.58 (m, 2H), 4.00-3.91 (m, 2H), 3.49-3.39 (m, 2H), 2.86 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.32-2.15 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.46-1.30 (m, 2H)。

[0138] 10-(b) : 4-[2-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロピル]テトラヒドロ-2H-ピラン

四塩化チタン4.5ml(41mmol)の塩化メチレン158ml溶液に、2Mのジメチル亜鉛/トルエン溶液20.3ml(40.6mmol)を、-50°Cで滴下し、同温度で15分間攪拌した。次いで、10-(a)で得られた1-(4-ブロモフェニル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノン3.72g(13.1mmol)の塩化メチレン40ml溶液を、同温度で40分間かけて滴下した。滴下終了後、室温まで徐々に昇温攪拌し、更に室温で16時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水に加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を1規定塩酸、飽和塩化ナトリウムの順で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1(V/V))に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物2.08gを白色固体として得た。(収率53%)

マススペクトル(CI, m/z) : 297 (M++1)。

¹H-NMRスペクトル(CDCI₃, δ ppm) : 7.43-7.37 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.27-3.16 (m, 2H), 1.59 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.45-1.32 (m, 1H), 1.31-1.07 (m, 4H), 1.29 (s, 6H)。

[0139] 10-(c) : 4-[1,1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ベンズアルデヒド

10-(b)で得られた4-[2-(4-ブロモフェニル)-2-メチルプロピル]テトラヒドロ-2H-ピラン1.90g(6.39mmol)のテトラヒドロフラン78ml溶液に、1.57Mのn-ブチルリチウム/テ

トラヒドロフラン溶液 4.08 ml (6.41 mmol) を、 -70°C で滴下し、同温度で 30 分間攪拌した。次いで、N, N-ジメチルホルムアミド 1.49 ml を同温度で滴下し、滴下終了後、室温まで徐々に昇温攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル=7：3（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 864 mg を無色油状物として得た。（収率 55%）

マススペクトル（CI, m/z）：247 ($M^{++}1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 10.06 (s, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.78-7.73 (m, 2H), 2.68 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.42-1.30 (m, 4H), 0.97-0.84 (m, 2H), 0.91 (s, 6H)。

[0140] 10-(d) : 4-[1, 1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ベンジルアルコール

10-(c) で得られた 4-[1, 1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ベンズアルデヒド 863 mg (3.50 mmol) のエタノール 7.0 ml 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム 66 mg (1.74 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル=3：2（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 134 mg を無色油状物として得た。（収率 15%）

マススペクトル（EI, m/z）：248 (M^+)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 7.34-7.29 (m, 4H), 4.67 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.81-3.71 (m, 2H), 3.28-3.15 (m, 2H), 1.62 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 1.47-1.33 (m, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.30-1.08 (m, 4H)。

[0141] [参考例 1 1]

4- [2- (4-メトキシベンジルオキシ) -1, 1-ジメチルエチル] ベンジルアルコール

11- (a) : 4- [2- (4-メトキシベンジルオキシ) -1, 1-ジメチルエチル] ベンズアルデヒド

1-ブロモ-4- [2- (4-メトキシベンジルオキシ) -1, 1-ジメチルエチル] ベンゼン 8.10 g (23.2 mmol) のテトラヒドロフラン 80 ml 溶液に、1.6 M の n-ブチルリチウム/テトラヒドロフラン溶液 21.7 ml (35 mmol) を、-70°C で滴下し、同温度で 1 時間攪拌した。次いで、N, N-ジメチルホルムアミド 5.7 ml を同温度で滴下し、滴下終了後、-10°C まで徐々に昇温攪拌した。反応終了後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 5.11 g を油状物として得た。(収率 74%)

マススペクトル (CI, m/z) : 299 (M⁺+1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 9.97 (s, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 1.29 (s, 6H)。

[0142] 11- (b) : 4- [2- (4-メトキシベンジルオキシ) -1, 1-ジメチルエチル] ベンジルアルコール

11- (a) で得られた 4- [2- (4-メトキシベンジルオキシ) -1, 1-ジメチルエチル] ベンズアルデヒド 5.1 g (17 mmol) のエタノール 50 ml 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム 0.71 g (19 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を 1 規定塩酸に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、

無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物3.

91 gを油状物として得た。（収率77%）

マススペクトル（EI, *m/z*）：300（M⁺）。

¹H-NMRスペクトル（CDCl₃, δ ppm）：7.33-7.27（m, 2H）, 7.25-7.20（m, 2H）, 7.19-7.13（m, 2H）, 6.91-6.84（m, 2H）, 5.07（t, J = 5.5 Hz, 1H）, 4.45（d, J = 5.5 Hz, 2H）, 4.36（s, 2H）, 3.73（s, 3H）, 3.40（s, 2H）, 1.25（s, 6H）。

[0143] [試験例1]

EP2受容体結合作用の測定

EP2受容体結合作用の測定は、Abramovitzらの方法（*Biochimica et Biophysica Acta*, 1483, 285（2000））に準じて行った。ヒトEP2受容体を発現させたHEK293細胞の膜画分（ES-562-M、Euroscreen社製）10 μgを懸濁させた緩衝液（10 mM MES-KOH（pH6.0）、10 mM MgCl₂、1 mM EDTA）に、ジメチルスルホキシドに溶解した被験化合物および [³H] プロスタグランジンE₂（NET-428、PerkinElmer社製）（終濃度10 nM）を加え、30°Cで60分間インキュベートした。セルハーベスター（M30R、Brandel社製）を使用して、膜画分をガラス繊維濾紙（GF/B、Whatman社製）に回収し、緩衝液（10 mM MES-KOH（pH6.0）、10 mM MgCl₂）で洗浄後に、液体シンチレーションアナライザー（2000CA、Packard社製）で放射活性を測定した。受容体に結合した [³H] プロスタグランジンE₂の50%を置換するのに必要な被験化合物の濃度（IC₅₀値）をEXSAS（バージョン7.1.6、アームシステックス社製）を用いて算出し、以下の式から阻害定数（K_i値）を求めた。

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([^3H] \text{プロスタグランジンE}_2 \text{濃度} / K_d)$$

))

解離定数 (K_d 値) は S c a t c h a r d 解析により算出した。

試験結果を表 1 に示す。

[0144] [表1]

被験化合物 実施例番号	EP2 受容体結合作用 K _i 値 (nM)
実施例 9	1.3
実施例 14	6.3
実施例 15	9.0

[0145] 本試験において、本発明の化合物は、優れた EP2 受容体結合作用を示した。

[0146] [試験例 2]

EP2 アゴニスト活性の測定

EP2 アゴニスト活性の測定は、Wilson らの方法 (European Journal of Pharmacology, 501, 49 (2004)) に準じて行った。ヒト EP2 受容体を発現させた HEK293 細胞 (ES-562-C、Euroscreen 社製) を 10% FBS 含有の MEM 培地で培養し、96 穴プレートに 2×10^4 個ずつ播種した。翌日、3-イソブチルー 1-メチルキサンチン (終濃度 $500 \mu\text{M}$) を含む無血清 MEM 培地に交換して 30 分間培養した後に、ジメチルスルホキシドに溶解した被験化合物を加えて炭酸ガスインキュベーター中に静置した。30 分後、細胞内の cAMP 量を cAMP Biotrak EIA System キット (GE ヘルスケアバイオサイエンス社製) で測定した。被験化合物濃度と cAMP 量の非線形回帰により、cAMP を最大増加量の 50% まで上昇させるのに必要な被験化合物の濃度 (EC₅₀ 値) を EXSAS を用いて算出した。

試験結果を表 2 に示す。

[0147]

[表2]

被験化合物 実施例番号	EP2受容体結合作用 Ki値 (nM)
実施例12	5.8

[0148] 本試験において、本発明の化合物は、優れたEP2アゴニスト活性を示した。

[0149] [試験例3]

モルモット摘出気管弛緩試験

モルモット（ハートレイ系雄、7～9週齢、日本エスエルシー社供給）から気管を摘出した。軟骨を含む環状の切片を作成し気管標本とした。インドメタシン $3\mu\text{M}$ を添加したKrebs栄養液中に、気管標本を 1.0g の負荷をかけて懸垂し、張力の変化をFDピックアップ（TB-611T、日本光電社製）を介して測定した。気管標本は 37°C に保温し、95%酸素ガス及び5%炭酸ガスからなる混合気体を通気して安定化させた後に試験に使用した。電気刺激装置（SEN-3401、日本光電社製）で気管標本を刺激して収縮させ、収縮反応が安定した後にジメチルスルホキシドに溶解した被験化合物を添加して気管標本を弛緩させた。化合物添加前の収縮反応に対する抑制率を算出した。

試験結果を表3に示す。

[0150] [表3]

被験化合物 実施例番号	収縮抑制率 (%)
実施例2	84 ($10\mu\text{M}$)
実施例12	79 ($0.1\mu\text{M}$)
実施例16	78 ($3\mu\text{M}$)

(括弧内は被験化合物濃度を示す。)

[0151] 本試験において、本発明の化合物は、優れた気管収縮抑制作用を示した。

[0152] 製剤例

(製剤例1) (ハードカプセル剤)

50mg の粉末状の実施例12の化合物、 128.7mg の乳糖、 70m

gのセルロース及び1.3mgのステアリン酸マグネシウムを混合し、60メッシュのふるいを通した後、この粉末250mgを3号ゼラチンカプセルに入れ、カプセル剤とする。

[0153] (製剤例2) (錠剤)

50mgの実施例12の化合物、124mgの乳糖、25mgのセルロース及び1mgのステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠機により打錠して、1錠200mgの錠剤とする。この錠剤は必要に応じて糖衣を施すことができる。

産業上の利用可能性

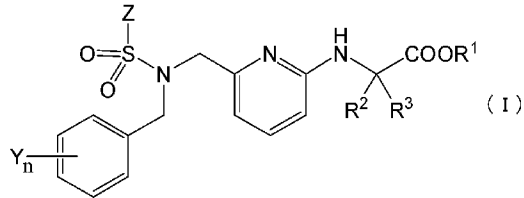
[0154] 本発明の一般式(1)で表わされる置換ベンジル化合物又はその薬理上許容される塩は、強力なEP2アゴニスト作用に基づく優れた気管支拡張作用を示し、更に、組織移行性、バイオアベイラビリティー(bioavailability; BA)、薬効発現の早さ、薬効の持続性、溶解性、物理的安定性、薬物相互作用、毒性等の点で、医薬品化合物として優れた性質も併せ持つことより、医薬として、好適には、呼吸器疾患(例えば、喘息、COPD、気管支炎、肺気腫、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、嚢胞性線維症、肺性高血圧症等)の治療及び/又は予防のための医薬として有用であり、更には、EP2アゴニスト作用が有用と思われる疾患(例えば、骨疾患、胃潰瘍、高血圧、緑内障等)の治療及び/又は予防のための医薬としても有用である。

請求の範囲

[請求項1]

一般式 (I) :

[化3]



[式中、

R^1 は、水素原子、又は、ハロゲン基で置換されていてもよい C_1 – C_6 アルキル基を示し、

R^2 及び R^3 は、各々独立して、水素原子又は C_1 – C_6 アルキル基を示し、

Y は、置換基群 α から選択される同一又は異なる1乃至3の基で置換された、 C_1 – C_{12} アルキル基（但し、置換基としてハロゲン基、 C_1 – C_6 アルキル基及び C_2 – C_6 アルケニル基は除き、また、1位の置換基としてアリール基、ヘテロアリール基及び複素環基は除く。）
、 C_2 – C_6 アルケニル基（但し、置換基として C_1 – C_6 アルキル基は除き、また、1位の置換基としてアリール基、ヘテロアリール基及び複素環基は除く。）若しくは C_1 – C_6 アルコキシ基（但し、置換基としてハロゲン基を除く）、又は、置換基群 α から選択される同一又は異なる1乃至3の基で置換されていてもよい C_2 – C_6 アルキニル基を示し、

n は、1乃至3の整数を示し、

n が、2又は3のときは、 Y は互いに同一でも異なっても良く

、

Z は、置換基群 α から選択される同一又は異なる1乃至3の基で置換されていてもよい、 C_1 – C_6 アルキル基、 C_2 – C_6 アルケニル基、 C_2 – C_6 アルキニル基、 C_3 – C_8 シクロアルキル基、 C_5 – C_8 シ

クロアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基又は複素環基を示し、

置換基群 α に含まれる置換基は、ヒドロキシ基、オキソ基、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、ホルミル基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_7-C_{12} アラルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ- C_1-C_6 アルキル基、 C_7-C_{12} アラルキルオキシ基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、 C_3-C_8 シクロアルキル- C_1-C_6 アルキル基、 C_5-C_8 シクロアルケニル基、 C_2-C_6 アルカノイル基、 C_3-C_8 シクロアルキル- C_2-C_6 アルカノイル基、 C_2-C_6 アルカノイル- C_1-C_6 アルキル基、アリールカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基、カルボキシ基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、アリールチオ基、ヘテロアリールチオ基、 C_1-C_6 アルキルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、ヘテロアリールスルフィニル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、ヘテロアリールスルホニル基、アミノスルホニル基、 C_1-C_6 アルキルアミノスルホニル基、ジ- (C_1-C_6 アルキル) アミノスルホニル基 (2個のアルキル基が一緒になって4乃至8員環を形成してもよい)、アリールアミノスルホニル基、ヘテロアリールアミノスルホニル基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ- (C_1-C_6 アルキル) アミノ基 (2個のアルキル基が一緒になって4乃至8員環を形成してもよい)、トリ- (C_1-C_6 アルキル) アンモニウム基 (3個のアルキル基のなかの2つが一緒になって4乃至8員環を形成してもよい)、 C_2-C_6 アルケニルアミノ基、 C_2-C_6 アルキニルアミノ基、 C_3-C_8 シクロアルキルアミノ基、アリールアミノ基、ヘテロアリールアミノ基、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、ヘテロアリールスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノスルホニルアミノ

基、ジ- (C_1-C_6 アルキル) アミノスルホニルアミノ基 (2個のアルキル基が一緒になって4乃至8員環を形成してもよい)、アリアルアミノスルホニルアミノ基、ヘテロアリアルアミノスルホニルアミノ基、 C_2-C_6 アルカノイルアミノ基、アリアルカルボニルアミノ基、ヘテロアリアルカルボニルアミノ基、アミノカルボニルアミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノカルボニルアミノ基、ジ- (C_1-C_6 アルキル) アミノカルボニルアミノ基 (2個のアルキル基が一緒になって4乃至8員環を形成してもよい)、アリアルアミノカルボニルアミノ基、ヘテロアリアルアミノカルボニルアミノ基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニルアミノ基、アリアルオキシカルボニルアミノ基、ヘテロアリアルオキシカルボニルアミノ基、カルバモイル基、 C_1-C_6 アルキルカルバモイル基、ジ- (C_1-C_6 アルキル) カルバモイル基 (2個のアルキル基が一緒になって4乃至8員環を形成してもよい)、アリアルカルバモイル基、ヘテロアリアルカルバモイル基、アリアル基、ヘテロアリアル基、アリアルオキシ基、ヘテロアリアルオキシ基及び複素環基であり、

置換基群 α の置換基において、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリアル基、ヘテロアリアル基、複素環基部分を含む場合には、更に置換基群 α から選択される同一又は異なる1乃至3の置換基で置換されていてもよい。

]

で表される置換ベンジル化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項2]

R^2 及び R^3 が、各々独立して、水素原子又は C_1-C_4 アルキル基を示す、請求項1に記載の置換ベンジル化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項3]

Yが、ヒドロキシ基、 C_7-C_{12} アラルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_7-C_{12} アラルキルオキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_2-C_4 アルカノイル基、アリアルカルボニル基、 C_1-C_4 アルコ

キシカルボニル基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル基、 C_1-C_4 アルキルスルホニル基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ- (C_1-C_4 アルキル) アミノ基、トリ- (C_1-C_4 アルキル) アンモニウム基、 C_2-C_4 アルカノイルアミノ基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニルアミノ基、メトキシ基で置換されていてもよいアリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換された C_1-C_9 アルキル基（但し、1位の置換基としてメトキシ基で置換されていてもよいアリール基、ヘテロアリール基及び完全飽和の複素環基は除く）、又は、 C_7-C_{12} アラルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_7-C_{12} アラルキルオキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_2-C_4 アルカノイル基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル基、 C_1-C_4 アルキルスルホニル基、アリール基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換された C_3-C_5 アルケニル基（但し、1位の置換基としてアリール基及び完全飽和の複素環基は除く）若しくは C_1-C_4 アルコキシ基、或いは、 C_7-C_{12} アラルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_7-C_{12} アラルキルオキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_2-C_4 アルカノイル基、アリール基、ヘテロアリール基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されていてもよい C_3-C_5 アルキニル基を示す、請求項1又は2に記載の置換ベンジル化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項4]

Zが、ハロゲノ基、 C_7-C_{12} アラルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_7-C_{12} アラルキルオキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_5-C_6 シクロアルケニル基、アリールカルボニル基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ- (C_1-C_4 アルキル) アミノ基、アリールアミノ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されていてもよいC

C_1-C_4 アルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_5-C_6 シクロアルケニル基、 C_3-C_5 アルケニル基、 C_3-C_5 アルキニル基、完全飽和の複素環基、或いは、ハロゲノ基、シアノ基、ニトロ基、ホルミル基、 C_1-C_4 アルキル基、ハロゲノ C_1-C_4 アルキル基、 C_7-C_{12} アラルキル基、 C_7-C_{12} アラルキルオキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ- (C_1-C_4 アルキル) アミノ基、アリールアミノ基、 C_2-C_4 アルカノイルアミノ基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニルアミノ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル基又はヘテロアリール基を示す、請求項1乃至3の何れかに記載の置換ベンジル化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項5]

Yが、ヒドロキシ基、ベンジル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ベンジルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基、シクロプロピル基、シクロヘキシル基、アセチル基、プロパノイル基、ベンゾイル基、メトキシカルボニル基、メチルチオ基、メチルスルフィニル基、メチルスルホニル基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、トリメチルアンモニウム基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、メトキシ基で置換されていてもよいフェニル基、チエニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、テトラヒドロピラニル基及びピペリジニル基からなる群より選択される基で置換された C_1-C_9 アルキル基（但し、1位の置換基としてメトキシ基で置換されていてもよいフェニル基、チエニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、テトラヒドロピラニル基及びピペリジニル基は除く）、又は、ベンジル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオ

キシ基、ベンジルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基、シクロプロピル基、シクロヘキシル基、フェニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロピラニル基及びピペリジニル基からなる群より選択される基で置換されたC₃-C₅アルケニル基（但し、1位の置換基としてフェニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロピラニル基及びピペリジニル基は除く）若しくはC₁-C₄アルコキシ基、或いは、ベンジル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ベンジルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基、シクロプロピル基、シクロヘキシル基、フェニル基、チエニル基、ピリジニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロピラニル基及びピペリジニル基からなる群より選択される基で置換されていてもよいC₃-C₅アルキニル基を示す、請求項3に記載の置換ベンジル化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項6]

Yが、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシ-2, 2, 4, 4-テトラメチルペンタン-3-イル基、1, 1-ジメチル-3-フェニルプロピル基、2-メトキシ-1, 1-ジメチルエチル基、2-エトキシ-1, 1-ジメチルエチル基、1, 1-ジメチル-2-プロポキシエチル基、2-ブトキシ-1, 1-ジメチルエチル基、1, 1-ジメチル-2-ペンチルオキシエチル基、2-ヘキシルオキシ-1, 1-ジメチルエチル基、2-ベンジルオキシ-1, 1-ジメチルエチル基、2-(1-フェニルエチルオキシ)-1, 1-ジメチルエチル基、2-(2-フェニルエチルオキシ)-1, 1-ジメチルエチル基、1-シクロプロピルエチル基、2-シクロプロピルエチル基、1-シクロヘキシルエチル基、2-シクロヘキシルエチル基、3-シクロヘキシルプロピル基、4-シクロヘキシルブチル基、(トリメチルアンモニオ)メチル基、(トリエチルアンモニオ)メチル基、1-(4-メトキシベンジル)-1-メチルエチル基、1-

(3-メトキシベンジル) - 1-メチルエチル基、1-(2-メトキシベンジル) - 1-メチルエチル基、フェノキシメチル基、3-フェノキシプロピル基、ベンジルオキシメチル基、2-ベンジルオキシエチル基、1, 1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル基、3-シクロプロピル-1-プロペニル基、3-シクロヘキシル-1-プロペニル基、4-シクロプロピル-1-ブテニル基、4-シクロヘキシル-1-ブテニル基、3-フェニル-1-プロペニル基、ベンジルオキシ基、2-フェネトキシ基、2-メトキシエトキシ基、2-フェノキシエトキシ基、2-プロピニル基、3-フェニル-2-プロピニル基又は2-ブチニル基を示す、請求項3に記載の置換ベンジル化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項7]

Zが、フルオロ基、クロロ基、ベンジル基、メトキシ基、ベンジルオキシ基、シクロプロピル基、シクロペンテニル基、ベンゾイル基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アニリノ基、フェニル基、チエニル基、ピリジル基、フェノキシ基、ピロリジニル基及びピペリジニル基からなる群より選択される基で置換されていてもよいC₁-C₄アルキル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンテニル基、或いは、フルオロ基、クロロ基、シアノ基、ニトロ基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、シクロプロピル基、メトキシ基、メトキシカルボニル基、メチルチオ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アニリノ基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基及びピペリジニル基からなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル基、チエニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基又はピリジル基を示す、請求項4に記載の置換ベンジル化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項8]

R¹が、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピ

ル基又は *tert*-ブチル基であり、

R^2 及び R^3 が、各々独立して、水素原子又はメチル基であり、

Y が、ヒドロキシ基、 C_7-C_{12} アラルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_7-C_{12} アラルキルオキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_2-C_4 アルカノイル基、アリールカルボニル基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル基、 C_1-C_4 アルキルスルホニル基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ- (C_1-C_4 アルキル) アミノ基、トリ- (C_1-C_4 アルキル) アンモニウム基、 C_2-C_4 アルカノイルアミノ基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニルアミノ基、メトキシ基で置換されていてもよいアリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換された C_1-C_9 アルキル基 (但し、1位の置換基としてメトキシ基で置換されていてもよいアリール基、ヘテロアリール基及び完全飽和の複素環基は除く)、又は、 C_7-C_{12} アラルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_7-C_{12} アラルキルオキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_2-C_4 アルカノイル基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキルスルフィニル基、 C_1-C_4 アルキルスルホニル基、アリール基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換された C_3-C_5 アルケニル基 (但し、1位の置換基としてアリール基及び完全飽和の複素環基は除く) 若しくは C_1-C_4 アルコキシ基、或いは、 C_7-C_{12} アラルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_7-C_{12} アラルキルオキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_2-C_4 アルカノイル基、アリール基、ヘテロアリール基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されていてもよい C_3-C_5 アルキニル基であり、

Z が、ハロゲノ基、 C_7-C_{12} アラルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_7-C_{12} アラルキルオキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、C

C_5-C_6 シクロアルケニル基、アリアルカルボニル基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ- (C_1-C_4 アルキル) アミノ基、アリアルアミノ基、アリアル基、ヘテロアリアル基、アリアルオキシ基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されていてもよい C_1-C_4 アルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_5-C_6 シクロアルケニル基、 C_3-C_5 アルケニル基、 C_3-C_5 アルキニル基、完全飽和の複素環基、或いは、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、ホルミル基、 C_1-C_4 アルキル基、ハロゲン C_1-C_4 アルキル基、 C_7-C_{12} アラルキル基、 C_7-C_{12} アラルキルオキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ- (C_1-C_4 アルキル) アミノ基、アリアルアミノ基、 C_2-C_4 アルカノイルアミノ基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニルアミノ基、アリアル基、ヘテロアリアル基、アリアルオキシ基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル基又はヘテロアリアル基を示す、請求項1に記載の置換ベンジル化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項9]

R^1 が、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基又はtert-ブチル基であり、

R^2 及び R^3 が、各々独立して、水素原子又はメチル基であり、

Yが、ヒドロキシ基、ベンジル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ベンジルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基、シクロプロピル基、シクロヘキシル基、アセチル基、プロパノイル基、ベンゾイル基、メトキシカルボニル基、メチルチオ基、メチルスルフィニル基、メチルスルホニル基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、トリメチルアンモニウム基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、メトキシ基で置換されて

いてもよいフェニル基、チエニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、テトラヒドロピラニル基及びピペリジニル基からなる群より選択される基で置換された C_1-C_9 アルキル基（但し、1位の置換基としてメトキシ基で置換されていてもよいフェニル基、チエニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、テトラヒドロピラニル基及びピペリジニル基は除く）、又は、ベンジル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ベンジルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基、シクロプロピル基、シクロヘキシル基、フェニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロピラニル基及びピペリジニル基からなる群より選択される基で置換された C_3-C_5 アルケニル基（但し、1位の置換基としてフェニル基、ピロリジニル基、テトラヒドロピラニル基及びピペリジニル基は除く）若しくは C_1-C_4 アルコキシ基、或いは、ベンジル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ベンジルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基、シクロプロピル基、シクロヘキシル基、フェニル基、チエニル基、ピリジル基、ピロリジニル基、テトラヒドロピラニル基及びピペリジニル基からなる群より選択される基で置換されていてもよい C_3-C_5 アルキニル基であり、

Zが、フルオロ基、クロロ基、ベンジル基、メトキシ基、ベンジルオキシ基、シクロプロピル基、シクロペンテニル基、ベンゾイル基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アニリノ基、フェニル基、チエニル基、ピリジル基、フェノキシ基、ピロリジニル基及びピペリジニル基からなる群より選択される基で置換されていてもよい C_1-C_4 アルキル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンテニル基、或いは、フルオロ基、クロロ基、シアノ基、ニトロ基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチ

ル基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、シクロプロピル基、メトキシ基、メトキシカルボニル基、メチルチオ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アニリノ基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基及びピペリジニル基からなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル基、チエニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基又はピリジル基を示す、請求項1に記載の置換ベンジル化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項10]

R¹が、水素原子、メチル基、エチル基又はイソプロピル基であり、

、

R²及びR³が、ともに水素原子であり、

Yが、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシ-2, 2, 4, 4-テトラメチルペンタン-3-イル基、1, 1-ジメチル-3-フェニルプロピル基、2-メトキシ-1, 1-ジメチルエチル基、2-エトキシ-1, 1-ジメチルエチル基、1, 1-ジメチル-2-プロポキシエチル基、2-ブトキシ-1, 1-ジメチルエチル基、1, 1-ジメチル-2-ペンチルオキシエチル基、2-ヘキシルオキシ-1, 1-ジメチルエチル基、2-ベンジルオキシ-1, 1-ジメチルエチル基、2-(1-フェニルエチルオキシ)-1, 1-ジメチルエチル基、2-(2-フェニルエチルオキシ)-1, 1-ジメチルエチル基、1-シクロプロピルエチル基、2-シクロプロピルエチル基、1-シクロヘキシルエチル基、2-シクロヘキシルエチル基、3-シクロヘキシルプロピル基、4-シクロヘキシルブチル基、(トリメチルアンモニオ)メチル基、(トリエチルアンモニオ)メチル基、1-(4-メトキシベンジル)-1-メチルエチル基、1-(3-メトキシベンジル)-1-メチルエチル基、1-(2-メトキシベンジル)-1-メチルエチル基、フェノキシメチル基、3-フェノキシプロピル基、ベンジルオキシメチル基、2-ベンジルオキシエ

チル基、1, 1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル基、3-シクロプロピル-1-プロペニル基、3-シクロヘキシル-1-プロペニル基、4-シクロプロピル-1-ブテニル基、4-シクロヘキシル-1-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-フェニル-1-プロペニル基、ベンジルオキシ基、2-フェネトキシ基、2-メトキシエトキシ基、2-フェノキシエトキシ基、2-プロピニル基、3-フェニル-2-プロピニル基又は2-ブチニル基であり、

Zが、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、2-フェニルエチル基、シクロプロピル基、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-シアノフェニル基、4-シクロプロピルフェニル基、4-メトキシフェニル基、チオフェン-2-イル基、チオフェン-3-イル基、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基又はピリジン4-イル基を示す、請求項1に記載の置換ベンジル化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項11]

R¹が、水素原子、メチル基、エチル基又はイソプロピル基であり、

R²及びR³が、ともに水素原子であり、

Yが、ヒドロキシメチル基、3-ヒドロキシ-2, 2, 4, 4-テトラメチルペンタン-3-イル基、1, 1-ジメチル-3-フェニルプロピル基、2-メトキシ-1, 1-ジメチルエチル基、2-エトキシ-1, 1-ジメチルエチル基、2-ブトキシ-1, 1-ジメチルエチル基、1, 1-ジメチル-2-ペンチルオキシエチル基、2-ヘキシルオキシ-1, 1-ジメチルエチル基、2-ベンジルオキシ-1, 1-ジメチルエチル基、1-シクロヘキシルエチル基、(トリメチルアンモニオ)メチル基、1-(4-メトキシベンジル)-1-メチル

エチル基、1-(2-メトキシベンジル)-1-メチルエチル基、フェノキシメチル基、3-フェノキシプロピル基又は1, 1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル基であり、Zが、フェニル基、4-フルオロフェニル基、ピリジン-2-イル基又はピリジン-3-イル基を示す、請求項1に記載の置換ベンジル化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項12]

置換ベンジル化合物が、

(6-[[4-(1-シクロヘキシルエチル)ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イルアミノ)酢酸、

[6-[(4-ヒドロキシメチルベンジル) (ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イルアミノ]酢酸、

(6-[[4-(3-ヒドロキシ-2, 2, 4, 4-テトラメチルペンタン-3-イル)ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イルアミノ)酢酸、

2-[6-[(N-[4-[(トリメチルアンモニオ)メチル]ベンジル]ピリジン-3-スルホンアミド)メチル]ピリジン-2-イルアミノ]アセテート、

[6-[(4-フェノキシメチルベンジル) (ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イルアミノ]酢酸、

(6-[[4-(3-フェノキシプロピル)ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イルアミノ)酢酸、

[6-([4-[1-(4-メトキシベンジル)-1-メチルエチル]ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル)ピリジン-2-イルアミノ]酢酸、

[6-([4-[1-(2-メトキシベンジル)-1-メチルエチル]ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル)ピリ

ジン-2-イルアミノ] 酢酸、

(6- { [4- (1, 1-ジメチル-3-フェニルプロピル) ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸、

[6- ({4- [1, 1-ジメチル-2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) エチル] ベンジル} (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル) ピリジン-2-イルアミノ] 酢酸、

(6- { [4- (2-メトキシ-1, 1-ジメチルエチル) ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸、

(6- { [4- (2-エトキシ-1, 1-ジメチルエチル) ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸、

(6- { [4- (2-ブトキシ-1, 1-ジメチルエチル) ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸、

(6- { [4- (1, 1-ジメチル-2-ペンチルオキシエチル) ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸、

(6- { [4- (2-ヘキシルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸、又は

(6- { [4- (2-ベンジルオキシ-1, 1-ジメチルエチル) ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸である、請求項1に記載の置換ベンジル化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項13]

請求項1乃至12の何れかに記載の置換ベンジル化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項14] 呼吸器疾患の予防又は治療のための請求項 1 3 に記載の医薬組成物

。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/065650

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D213/74, A61K31/4433, A61K31/444, A61P1/04, A61P9/12, A61P11/00, A61P11/06, A61P11/08, A61P11/16, A61P19/08, A61P27/06, A61P43/00, C07D405/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2010
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2010	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2010

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CAMERON, K. O., Discovery of CP-533536: An EP2 receptor selective prostaglandin E2 (PGE2) agonist that induces local bone formation, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009, 19(7), p. 2075-2078	1-14
A	JP 2006-519250 A (Pfizer Products Inc.), 24 August 2006 (24.08.2006), entire text & EP 1601351 A1 & WO 2004/078169 A1 & CA 2518193 A1 & NZ 541828 A & KR 2005-0105511 A & CN 1859903 A & PL 378748 A & CL 4122004 A & ZA 200506532 A & BR 200408061 A	1-14

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 October, 2010 (08.10.10)Date of mailing of the international search report
26 October, 2010 (26.10.10)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/065650

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/015517 A2 (PFIZER PRODUCTS INC.), 07 February 2008 (07.02.2008), entire text & JP 2009-544751 A & US 2008/0045545 A1 & US 2010/0105905 A1 & EP 2059507 A2 & CA 2659184 A1 & NO 20090738 A & UY 30511 A1 & AR 62122 A1 & CL 22072007 A1 & EC SP099071 A & AP 200904754 D & KR 2009-0023507 A & CN 101495452 A & EA 200970067 A1 & IL 196355 D	1-14
A	JP 2009-502982 A (Merck Frost Canada Ltd.), 29 January 2009 (29.01.2009), entire text; particularly, examples 24, 25 & EP 1912957 A1 & WO 2007/014462 A1 & CA 2616608 A1	1-14
A	WO 1998/27053 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 June 1998 (25.06.1998), entire text; particularly, example 22(3) & JP 3426252 B & US 6448290 B1 & US 2003/0060460 A1 & EP 947500 A1 & NO 992935 A & AU 5411598 A & HU 1536 A2 & CA 2274954 A1 & AU 733493 B2 & ZA 9711336 A & TW 523506 B & KR 2000-0057576 A & CN 1247529 A	1-14
A	JP 2007-186424 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 July 2007 (26.07.2007), entire text & WO 2005/072743 A1	1-14
A	JP 2007-515467 A (Asterand UK Ltd.), 14 June 2007 (14.06.2007), entire text & US 2005/0209336 A1 & US 2008/0045596 A1 & GB 329620 D & GB 329620 D0 & EP 1716113 A1 & WO 2005/061449 A1 & DE 602004019697 D & AT 423765 T & ES 2322765 T	1-14
P,A	WO 2009/113600 A1 (Ube Industries, Ltd.), 17 September 2009 (17.09.2009), entire text (Family: none)	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/065650

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

*C07D213/74(2006.01) i, A61K31/4433(2006.01) i, A61K31/444(2006.01) i,
A61P1/04(2006.01) i, A61P9/12(2006.01) i, A61P11/00(2006.01) i,
A61P11/06(2006.01) i, A61P11/08(2006.01) i, A61P11/16(2006.01) i,
A61P19/08(2006.01) i, A61P27/06(2006.01) i, A61P43/00(2006.01) i,
C07D405/14(2006.01) i*

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D213/74, A61K31/4433, A61K31/444, A61P1/04, A61P9/12, A61P11/00, A61P11/06, A61P11/08, A61P11/16, A61P19/08, A61P27/06, A61P43/00, C07D405/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2010年
日本国実用新案登録公報	1996-2010年
日本国登録実用新案公報	1994-2010年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CPlus (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	CAMERON, K. O., Discovery of CP-533536: An EP2 receptor selective prostaglandin E2 (PGE2) agonist that induces local bone formation, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009, 19(7), p. 2075-2078	1-14
A	JP 2006-519250 A (ファイザー・プロダクツ・インク) 2006.08.24, 全文 & EP 1601351 A1 & WO 2004/078169 A1 & CA 2518193 A1 & NZ 541828 A & KR 2005-0105511 A & CN 1859903 A & PL 378748 A & CL 4122004 A & ZA 200506532 A & BR 200408061 A	1-14

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.10.2010

国際調査報告の発送日

26.10.2010

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

早乙女 智美

4 P

3759

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2008/015517 A2 (PFIZER PRODUCTS INC.) 2008.02.07, 全文 & JP 2009-544751 A & US 2008/0045545 A1 & US 2010/0105905 A1 & EP 2059507 A2 & CA 2659184 A1 & NO 20090738 A & UY 30511 A1 & AR 62122 A1 & CL 22072007 A1 & EC SP099071 A & AP 200904754 D & KR 2009-0023507 A & CN 101495452 A & EA 200970067 A1 & IL 196355 D	1-14
A	JP 2009-502982 A (メルク フロスト カナダ リミテッド) 2009.01.29, 全文、特に、実施例 24, 25 & EP 1912957 A1 & WO 2007/014462 A1 & CA 2616608 A1	1-14
A	WO 1998/27053 A1 (小野薬品工業株式会社) 1998.06.25, 全文、特に、実施例 22 (3) & JP 3426252 B & US 6448290 B1 & US 2003/0060460 A1 & EP 947500 A1 & NO 992935 A & AU 5411598 A & HU 1536 A2 & CA 2274954 A1 & AU 733493 B2 & ZA 9711336 A & TW 523506 B & KR 2000-0057576 A & CN 1247529 A	1-14
A	JP 2007-186424 A (小野薬品工業株式会社) 2007.07.26, 全文 & WO 2005/072743 A1	1-14
A	JP 2007-515467 A (アステラランド ユーケイ リミテッド) 2007.06.14, 全文 & US 2005/0209336 A1 & US 2008/0045596 A1 & GB 329620 D & GB 329620 D0 & EP 1716113 A1 & WO 2005/061449 A1 & DE 602004019697 D & AT 423765 T & ES 2322765 T	1-14
PA	WO 2009/113600 A1 (宇部興産株式会社) 2009.09.17, 全文 (ファミリーなし)	1-14

発明の属する分野の分類

C07D213/74(2006.01)i, A61K31/4433(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i,
A61P1/04(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i,
A61P11/08(2006.01)i, A61P11/16(2006.01)i, A61P19/08(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D405/14(2006.01)i